FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1942 N° 15

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

MATHÉ Albert Roger Louis Jacques
né à Gannat (Allier) le 11 avril 1916

LE RAPPORT LIPIDIQUE DE MACHEBŒUF ET SANDOR CHEZ L'HOMME

à l'état normal et dans quelques cas pathologiques

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

Imprimerie Nouvelle. L. JULÈS — 14, *place Chapelle-de-Jaude*
CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1942 N° 15

Thèse présentée pour le Doctorat en Médecine

par

MATHÉ Albert Roger Louis Jacques
né à Gannat (Allier) le 11 avril 1916

LE RAPPORT LIPIDIQUE DE MACHEBŒUF ET SANDOR CHEZ L'HOMME

à l'état normal et dans quelques cas pathologiques

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

Imprimerie Nouvelle. L. JULÈS — 14, *place Chapelle-de-Jaude*
CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	André FORSTER ✲ ✪ I.
Assesseur		P. ROHMER ✲ ✪ I.

Professeurs titulaires

Clinique médicale B	MM.	AMBARD ✲ ✪ I.
Embryologie et tératologie		ANCEL ✲ ✪ I.
Clinique neurologique		BARRÉ ✲ ✪ I.
Histologie		N....
Clinique O.R.L.		N....
Anatomie		FORSTER ✲ ✪ I.
Thérapeutique chirurgicale		FONTAINE ✪ A.
Chimie biologique		NICLOUX O. ✲ ✪ I.
Hygiène et bactériologie		OBERLING ✲ ✪ A.
Clinique dermatologique		PAUTRIER ✲ ✪ I.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✲ ✪ I.
Clinique ophtalmologique		REDSLOB ✲ ✪ I.
Clinique d'obstétrique et maladies de s femmes		KELLER ✲ ✪ I.
Clinique infantile		ROHMER ✲ ✪ I.
Physiologie		N....
Pharmacologie et Médecine Expérimentale		SCHWARTZ ✪ I.
Médecine légale et médecine sociale		SIMONIN O. ✲ ✪ A.
Hydrologie et climatologie		VAUCHER ✲ ✪ I.
Physique biologique		VLÈS ✲ ✪ I.
Clinique chirurgicale B		WEISS ✲ ✪ A.
Clinique Médicale A		N....
Anatomie pathologique		N....

Professeurs sans chaire

Histologie	MM	ARON ✲ ✪ I.
Anatomie		BELLOCQ ✲ ✪ I.
Anatomie pathologique		GÉRY ✪ I.
Clinique médicale A		HANNS O. ✲ ✪ I.

Chargés de cours et agrégés

MM. CALLOT	MM. GELMA ✲ ✪ I.	MM. HUMBERT ✲ ✪ A.
KAYSER ✪ A.	KLEIN	REISS ✪ A.
ROMEY O. ✲ ✪ A.	SACREZ	THIVOLLE ✪ A.
TULASNE	WARTER	GINGLINGER

Chargé d'un cours complémentaire

M. ROEDERER ✪ I.

Professeurs honoraires

M. STOLZ ✲ ✪ I.	M. CHAVIGNY C. ✲ ✪ I.	M. LERICHE O. ✲ ✪ I.
M. BOUIN ✲ ✪ I.	M. WEILL ✲ ✪ I.	

Agrégés libres

M. SIMON O. ✲ ✪ A. M. KREISS A. ✪

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

Bien faible témoignage de ma grande reconnaissance et de ma profonde affection.

A MA GRAND'MERE

A MA FIANCEE

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

A TOUS LES MIENS ET A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CASTAIGNE

PROFESSEUR AGRÉGÉ DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DES HOPITAUX DE PARIS
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
DIRECTEUR DE L'ÉCOLE DE PLEIN EXERCICE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE CLERMONT-FERRAND
MEMBRE ASSOCIÉ NATIONAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect et de notre vive reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

Hommages respectueux.

A NOS MAITRES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DODEL

PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE
LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DES HOPITAUX
DOCTEUR ÈS-SCIENCES

Dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne et le préparateur.
Qu'il soit assuré de notre respectueuse reconnaissance et de notre vif attachement.

MONSIEUR LE DOCTEUR DASTUGUE

PROFESSEUR SUPPLÉANT DE PHYSIOLOGIE, CHARGÉ DE LA CHAIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE
LAURÉAT DE LA FACULTÉ ET DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PHARMACIEN EN CHEF DES HOPITAUX
DOCTEUR EN PHARMACIE
DOCTEUR ÈS-SCIENCES

Qui nous ont inspiré le sujet de cette thèse et constamment dirigé et aidé de leurs précieux conseils au cours de son élaboration.

Témoignage de notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES D'INTERNAT :

A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT

CHARGÉ DE COURS DE PÉDIATRIE
MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage de respectueuse gratitude pour le précieux enseignement clinique que nous avons reçu dans son service et pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous manifester.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ACKERMANN

PROFESSEUR DE MÉDECINE LÉGALE
MÉDECIN DES HOPITAUX

Témoignage d'admiration pour sa grande érudition et pour les conseils éclairés qu'il nous a dispensés durant notre passage dans son service.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RONGIER

PROFESSEUR DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE A L'ÉCOLE DE MÉDECINE
MÉDECIN EN CHEF DE LA MATERNITÉ

Témoignage de profond respect de son ancien interne.

A Monsieur le Docteur DURIF

CHARGÉ DE COURS DE CLINIQUE D'O.R.L.
MÉDECIN DES HOPITAUX

En remerciement du précieux enseignement reçu dans son service.

A Monsieur
A Monsieur le Docteur Odilon MARTIN
(In Mémoriam)

MÉDECIN DES HOPITAUX
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

En reconnaissance de la bonté qu'il nous a témoigné pendant que nous avons été son interne.

A Monsieur le Professeur Paul PIOLLET

PROFESSEUR HONORAIRE DE CLINIQUE CHIRURGICALE
CHIRURGIEN DES HOPITAUX
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Nous avons été son élève et son externe et nous avons bénéficié de ses leçons cliniques si fécondes. Qu'il veuille bien croire ici à notre entier dévouement et à notre respectueuse admiration.

A NOS MAITRES :

A Monsieur le Docteur QUIQUANDON

CHARGÉ DE COURS DE CLINIQUE DE NEURO-PSYCHIATRIE
MÉDECIN DES HOPITAUX

En témoignage de reconnaissance pour son enseignement et pour la bienveillante sympathie qu'il nous a témoignée en de si nombreuses circonstances.

A Monsieur le Docteur J. FOURNIER

PROFESSEUR DE MATIÈRE MÉDICALE

Hommage respectueux de son ancien élève.

A Monsieur le Docteur A. PIOLLET

PROFESSEUR SUPPLÉANT A L'ÉCOLE DE MÉDECINE

Gage de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur GRIVEAUD

CHEF DE SERVICE DE DERMATOLOGIE A L'HOTEL-DIEU
CROIX DE GUERRE

Qui nous a toujours cordialement accueilli dans son service.

A TOUS NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX ET A L'ÉCOLE DE PLEIN EXERCICE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CLERMONT-FERRAND :

Messieurs ALARY, BERNARD-GRIFFITHS, Mme BLANQUET, MM. BUREAU, BUY, CHAUMERLIAC, E. et S. DECHAMBRE, de LAROCHE, DIONIS DU SEJOUR, R. FOURNIER, LEMARIÉE (*In Mémoriam*), LIMOUSIN, MERLE, MORNAC, PAILLARD, PATURET, Jean PIOLLET, VAURS, MATHIEU

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

A TOUS MES CAMARADES D'INTERNAT ET DE MÉDECINE

INTRODUCTION

En 1932, MACHEBŒUF *et* SANDOR, *précisant et complétant des expériences antérieures de* HARDY *et* GARDINER (1910), *ont remarquablement étudié, du point de vue physico-chimique, le phénomène suivant lequel les lipides du sérum sanguin, presque inextractibles par l'éther seul, passent partiellement en solution dans l'éther alcoolisé. On peut ainsi comparer la quantité de lipides extractibles par l'éther alcoolisé à la totalité des lipides du sérum et établir un rapport lipidique dit de* MACHEBŒUF *et* SANDOR.

Ce rapport aurait une importance biologique considérable. Il représenterait, en effet, un reflet des liaisons variables qui s'établissent entre protides et lipides du sérum, mais jusqu'ici son application à la clinique a été faite dans un nombre restreint de cas.

Aussi a-t-il paru à nos Maîtres, MM. les Professeurs P. DODEL *et* G. DASTUGUE *qu'il y aurait quelque intérêt à reprendre avec l'un de leurs élèves, l'étude des variations de ce rapport chez l'homme au cours de divers états pathologiques, étude qui avait déjà été commencée sous leur direction, dans le laboratoire de physiologie de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand.*

Notre travail est tout naturellement divisé en deux parties. L'une est purement bibliographique et nous avons voulu y souligner deux points de vue :

faire une mise au point de nos conceptions actuelles sur l'état physico-chimique des lipides au sein de la matière vivante,

préciser la signification du rapport lipidique de MACHEBŒUF *et* SANDOR *et en énumérer les variations déjà constatées avant nous par les auteurs.*

La seconde partie concerne nos expériences personnelles. Nous y rapportons les résultats d'une soixantaine

de dosages pratiqués sur des malades hospitalisés à l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand et nous discutons les résultats obtenus.

A la fin de ce travail, nos remerciements vont à MM. les Professeurs DODEL *et* DASTUGUE *qui nous ont inspiré le sujet de cette thèse et nous ont sans cesse apporté l'appui bienveillant de leur expérience et de leurs conseils, tant au cours des interprétations cliniques que des processus expérimentaux.*

PREMIERE PARTIE

Essai d'Introduction à l'étude des lipides de la matière vivante

LES COMPLEXES LIPIDO-PROTÉIDIQUES

L'analyse chimique a depuis longtemps révélé que tout protoplasme, toute matière vivante étaient formés d'eau, sels minéraux, glucides, lipides et protéides. Mais si cette analyse est susceptible de nous indiquer avec une grande précision la composition centésimale des substances les plus complexes et même les liaisons intramoléculaires des éléments ainsi décelés, il lui arrive d'être incapable de solutionner certains problèmes encore plus minutieux. En particulier, elle ne peut dire dans quelle combinaison physico-chimique se trouvait engagée telle substance bien définie, quand elle faisait encore partie de l'organisme.

Cette question se pose de façon toute spéciale en ce qui concerne les lipides. Après un bref rappel sur la constitution de ces substances, nous énumèrerons donc tout d'abord les observations qui conduisent à admettre que les lipides de l'organisme jouissent au sein des tissus de propriétés physico-chimiques différentes des lipides de synthèse. Nous chercherons ensuite, d'après les recherches modernes, une explication de ce phénomène.

LES LIPIDES

On entend, sous le nom de lipides, les composés qui contiennent dans leur molécule un alcool et un acide gras de haute condensation en carbone, unis l'un à l'autre par

perte d'eau à partir de la fonction alcool et de la fonction acide, c'est-à-dire : par estérification (lipides proprement dits), et les composés qui renferment les radicaux des acides contenus dans les lipides, quand bien même ces acides ne seraient pas unis aux autres constituants par liaison ester (P. Cristol). Leur classification s'établit ainsi :

I. — Les lipides simples.

Parmi lesquels on distingue :

a) — les glycérides dont l'alcool est le glycérol et dont les acides appartiennent à la série grasse et sont ou non saturés, le plus souvent acide palmitique, stéarique ou oléique, etc.

Dans cette catégorie rentrent également les éthéro-glycérides de P. Cristol. Ce sont des glycérides dans lesquels deux fonctions alcool du glycérol sont estérifiées par deux molécules d'acides gras et la troisième par une molécule d'alcool à haute condensation en carbone (éther-esters de E. André) ;

b) — les cérides, dont les alcools et acides sont de poids moléculaire élevé et souvent de même condensation en carbone ;

c) — les étholides constitués par des acides alcools, de nombre assez restreint d'ailleurs, s'estérifiant entre eux. Ce sont des éthers-alcools-acides ;

d) — les stérides dont le principal représentant, le cholestérol, est, suivant la formule de Wieland, une substance possédant une fonction alcool secondaire, une seule liaison éthénique, une chaîne latérale aliphatique et un noyau complexe polycyclique à 3 cycles hexagonaux et un cycle pentagonal.

Les stérols animaux ou végétaux existent soit à l'état libre, soit à l'état d'hétérosides, soit à l'état d'esters : les stérides proprement dits.

II. — Les lipides complexes.

a) Les phospholipides : suivant les produits d'hydrolyse, on distingue :

1. les glycérophospholipides non aminés. Acides phosphatidiques ;

2. les glycérophospho-amino-lipides avec deux sortes de

représentants principaux ne différant que par la nature de la base aminée : les lécithines et les céphalines ;

3. les aglycérophospholipides dont le représentant le mieux connu est la sphyngomyéline.

b) Les cérébrosides ou oso-lipides. Le galactose est lié à une autre fonction alcool sous forme de liaison osidique. Cette fonction alcool provient d'une base azotée, la sphyngosine dont la fonction amine est liée à un acide gras de très haute condensation en carbone.

En ce qui concerne les : *propriétés physiques* des lipides et surtout leur solubilité, il faut rappeler que les glycérides, les stérides, les stérols et les phosphoaminolipides sont tous très solubles dans les bons solvants des graisses. Tous sont solubles, mais à des degrés divers dans l'éther. L'alcool dissout bien à chaud les stérides, les stérols et les lécithines et beaucoup moins bien les glycérides neutres. L'eau ne dissout pas ces derniers, ni les stérides, stérols et phosphatides. Cependant les lécithines et les phosphatides, lorsqu'on les met en contact avec de l'eau, s'imbibent et gonfluent notablement et s'y mettent facilement en émulsions laiteuses et peu stables.

OBSERVATIONS CYTOLOGIQUES SUR L'ETAT PARTICULIER DES LIPIDES PROTOPLASMIQUES

Les lipides constituent une fraction importante des substances protoplasmiques. Or, les éléments figurés qui sont visibles dans le cytoplasme ne sont pas assez abondants pour expliquer à eux seuls, même s'ils étaient de nature purement lipidique, la richesse en graisses du cytoplasme. Celui-ci se présente comme une phase homogène, il est optiquement vide chez le vivant. Chacun sait cependant que les substances lipiques isolées sont remarquablement insolubles dans l'eau.

Comment se fait-il donc que ces substances soient dissoutes dans la phase aqueuse qu'est le protoplasme, ainsi que dans les liquides aqueux limpides tels que le sérum sanguin ? Fait plus curieux encore : les substances lipidiques sont, dans les tissus vivants, masquées à la plupart de leurs réactifs habituels.

Dès 1866, Hoppe-Seyler a constaté que les lipides tissulaires ne peuvent pas être extraits des tissus par simples lavages avec de l'éther qui pourtant est pour eux un

excellent solvant. Pour que l'éther puisse extraire les lipides d'un tissu, il faut que ce tissu ait été préalablement traité par un réactif dénaturant les protéides, comme l'alcool chaud. Ces simples faits montrent combien est particulier l'état des lipides constitutifs de la matière vivante et diverses théories ont été proposées pour le définir.

Théories chimiques d'abord qui concluraient à l'existence de véritables combinaisons chimiques entre lipides et protéides. Hoppe-Seyler fut le premier à penser à l'existence de telles combinaisons (lécithalbumines) et ses idées furent reprises plus tard par Liebermann (1891), Dormayer (1896), Erlandsen (1907) et bien d'autres savants.

L'existence de combinaisons chimiques entre lipides et protéides fut, par contre, niée par divers auteurs qui proposèrent des théories purement physiques (Bang, 1909, Lumière, 1925, H. Walter, 1921) qui pensait à de simples micelles lipido-protéidiques.

On en vint même à admettre que l'inextractibilité des graisses tissulaires par l'éther était due simplement à leur enrobement par les protéides coagulés ou desséchés (Bang 1909) et les quelques préparations plus ou moins définies qui furent extraites sous le nom de lipoprotéides furent considérées comme des artéfactes créés par les techniques d'extraction (A. Mayer et Terroine, 1907).

Haustein Cranner (1919), puis Grafe (1925-1927) ont même avancé que les lipides de la matière vivante sont solubles dans l'eau indépendamment des protéides grâce à un état physicochimique particulier, caractéristique des « lipides vivants » :

Cependant les cytologistes les premiers, furent convaincus de l'existence de complexes lipidoprotéidiques et cette conception est admise par la plupart d'entre eux. Le terme lipophanérose est même aujourd'hui classique en cytologie pour indiquer la mise en liberté des lipides cellulaires par destruction spontanée ou artificielle des complexes (A. Noll 1913).

La majeure partie des lipides des tissus vivants ou morts ne se colore pas directement par les réactifs qui servent à leur détection histochimique. Ils sont en somme à un état spécial grâce auquel ils sont « masqués » à leurs réactifs habituels.

Le rôle des protéides dans le maintien de cet état masqué fut admis par la plupart des cytologistes lorsque Ciaccio

(1926) eut mis au point sa technique de démasquage des lipides cellulaires, en se basant sur les travaux de Miescher (1871) et Biedermann (1919-1924) ; les lipides apparaissent après l'action d'une protéidase hydrolysant les protéides et deviennent ainsi décelables par leurs réactifs physico-chimiques.

Miescher avait en 1871 remarqué l'apparition de gouttelettes graisseuses abondantes dans les leucocytes d'un pus traité par une protéidase. Pfluger et Dormayer ont également remarqué qu'une extraction à froid d'un tissu par de l'éther est loin de le dégraisser entièrement et qu'un nouvel épuisement après digestion pepsique fournit encore d'importantes quantités de lipides. Abderhalden et Brahm, partant de ce fait, ont imaginé une expérience permettant d'établir une distinction entre lipides de réserve et lipides de constitution.

Biedermann (1919) remarque une résistance générale du protoplasme végétal (sauf celui des levures) aux protéidases, tandis qu'il est complètement digéré s'il a été préalablement traité par l'alcool bouillant, puis l'éther ou le chloroforme qui lui ont enlevé les lipides. Dans les mêmes conditions, les protoplasmes des cellules animales sont digérés lentement par les protéidases. Biedermann pense que dans cas conditions on ne peut admettre une simple solution des lipides à l'état libre sans qu'ils soient décelables par leurs réactifs habituels. Il faut admettre une liaison physique ou chimique avec les protéides.

De plus Biedermann a montré que le thymol en solution aqueuse produit la lipophanèrose des cellules animales beaucoup plus vite que ne le font les protéidases, alors qu'il est peu soluble dans l'eau et que même en solution aqueuse concentrée il est presque sans action sur les solutions protidiques. Le thymol est extrait par les lipides cellulaires, s'y concentre plus que dans l'eau grâce à sa solubilité plus grande dans les graisses, mais celles-ci étant en complexe avec les albumines et ne constituant pas avec ces albumines deux phases séparées, le thymol ainsi concentré au contact des protéides peut les coaguler.

Toujours par le même auteur, les lipides protègent les protéides cellulaires contre les protéases (complètement chez les végétaux, incomplètement chez les animaux et levures) mais ces mêmes lipides sensibilisent les protéides à l'action coagulante du thymol. Les protéides et les lipides semblent donc intimement unis dans une même phase, ou tout au moins dans des micelles mixtes lipidoprotéidiques.

La différence de résistance des protides animaux ou végétaux aux protéases s'expliquerait par la nature des complexes lipidoprotéidiques : très stables chez les végétaux et persistants après la mort. Très labiles chez les cellules animales et dénaturés dès la mort des tissus.

Les lipides et les protides ne sont pas à l'état de simple mélange, mais combinés. En effet :

1. La simple présence de lipides mélangés aux protéines ne ralentit pas la digestion tryptique (Walter 1920).

2. On ne peut déceler les lipides des protoplasmes que lorsqu'ils sont préalablement « démélés » (Entmischen) de leurs complexes par un réactif coagulant les protéides (alcool, thymol) ou lysent ces protéides (diastases).

RECHERCHES PHYSICO-CHIMIQUES IN VITRO

Propriétés physico-chimiques des émulsions aqueuses de lécithine.

La lécithine se gonfle dans l'eau et se divise en une solution laiteuse filtrable (Thudicum 1901). La formation de cette émulsion est facilitée par les alcalis et empêchée par les acides et les sels, en particulier par le chlorure de sodium à partir d'une concentration de 3%, qui ont une action précipitante (Koch, Hattori 1921). La présence de sels minéraux permet une extraction beaucoup plus complète par l'éther (Long et Gephart). Par contre, les protéides ont une action protectrice vis-à-vis de ces suspensions colloïdales et Porges et Neubauer (1908) ont pu obtenir des émulsions lécithine-albumine stables à l'aide de sérum de cheval. Les sels biliaires ont une action également dans le même sens, mais leur faible taux dans le sérum sanguin, ne permet pas d'expliquer la stabilité de la lécithine dans le sérum.

Etudes sur les propriétés physico-chimiques des mélanges lécithine-protéides.

Les expériences de Mayer et Terroine (1907) confirment la stabilité de mélanges lécithine-sels alcalins d'albumine, précipitables par acidification. Thomas (1918) note une modification de la pression osmotique de la lécithine par addition d'électrolytes. Feinschmidt (1912) montre que le point isoélectrique d'une suspension de lécithine est modifié par l'addition d'un sel d'albumine.

Recherches sur les propriétés physico-chimiques des mélanges de cholestérol et de lipides.

Le cholestérol, qui donne dans l'eau des suspensions peu stables, est stabilisé en présence de lécithine ou d'albumine. White (1908) qui étudia les mélanges de cholestérol et d'acides gras, conclut à l'existence de combinaisons lâches, différentes des esters, qui pourraient, dans certaines conditions, former des cristaux liquides et laissent déposer par repos leurs deux constituants. De semblables combinaisons lâches pourraient exister entre le cholestérol et la lécithine dans les tissus animaux.

Partington (1911), par l'étude des courbes de solidification de mélanges de cholestérol et d'acides gras, prétend au contraire qu'il n'y a que des liaisons de type ester entre les constituants.

Hattori en 1921 pense que dans les mélanges cholestérol-lécithine, il y a solution de cholestérol dans la lécithine, solution colloïdale dans laquelle le cholestérol est la phase dispersée dans le milieu de dispersion lécithine. Il a étudié également l'action de l'eau et des solutions salines sur ces mélanges. L'eau produit un gonflement de la lécithine et une séparation des deux produits en deux phases distinctes, un « démêlage » pour traduire le terme de « Entmischung » employé par Hattori. Par contre, des solutions salines de concentration convenable, ainsi de chlorure de sodium à 8 g., 5 par litre, ne produisent qu'un gonflement peu important de la lécithine et il n'y a plus de séparation du mélange.

Etudes sur les lipides du sérum sanguin.

Le sérum constitue un matériel de choix pour étudier ce sujet du fait de sa richesse en lipides et en protides et de la quasi inextractibilité de ces lipides par l'éther pur.

On a remarqué que les lipides (et principalement les lécithides et les stérols) sont entraînés en plus ou moins grande quantité avec les précipités de protides.

Soerensen (1930) note que les caractères de solubilité des différentes fractions des protides sériques persistent sans lipides tels qu'ils étaient avec lipides.

Gardner et Gaindsborough (1927) avaient remarqué que la majorité des graisses reste en solution après précipitation des globulines par une solution de sulfate d'ammonium à demi-saturation. Machebœuf (1928) essaya

de fractionner le système restant en solution en le précipitant à pH 3,8 en présence d'excès de sulfate d'ammonium. Le précipité qui contient la totalité des graisses et des albumines peut être redissout en solution limpide par un peu d'eau et d'alcali. L'entraînement des graisses par les protéides est donc réversible. Par purifications successives entraînant à chaque fois un peu plus d'albumine, la constitution des précipités tend vers une limite et à partir d'un certain moment on obtient un précipité constant, ayant une teneur énorme en lipides totaux (près de 50%) et cependant encore soluble dans l'eau. Soerensen (1930) tend à admettre que les constituants de ce précipité sont réunis par des forces physiques. En 1931, Macheboeuf, Sandor et Wahl montrent que les lipides du sérum influaient sur les propriétés physico-chimiques des protides et en particulier augmentaient considérablement leur effet tampon. Ils insistent également sur l'extraordinaire stabilité des lipides du sérum vis-à-vis de l'épuisement par l'éther.

SYSTEME LIPO-PROTÉIDIQUE DU SÉRUM

Il ressort donc que la majorité des lipides du sérum est liée aux protéides dans un complexe lipoprotéidique sur lequel bien des recherches ont été entreprises.

Entrainement mutuel des lipides et des protéides.

L'étude en a été faite par des précipitations réversibles à l'aide de solutions saturées de sulfate d'ammonium. La très grande majorité des graisses du sérum (90 à 96%) est entraînée en précipitations réversibles avec les protéides. Le rapport lipoprotéidique des globulines est assez variable ; celui des albumines, au contraire, est assez constant pour une espèce animale.

Mais ce qui est à noter, c'est que c'est toujours un ensemble complexe de lipides qui précipite et l'analyse de ces mélanges lipidiques montre toujours des teneurs appréciables pour chacun des constituants, que ce soit avec les albumines ou les globulines que se forme le précipité. Ce fait est un argument sérieux contre l'existence de complexes lipoprotéidiques de nature proprement chimique et suggère plutôt une théorie physique pour expliquer la nature des complexes.

Stabilité de l'état masqué des lipides du sérum.

L'éther qui est impuissant à extraire seul les lipides du sérum les extrait au contraire d'une façon presque quantitative si son action est précédée de celle de l'alcool absolu à basse température. MACHEBŒUF et SANDOR ont repris l'étude de ce phénomène en étudiant l'action simultanée de l'éther et de l'alcool à froid sur le sérum.

Dans ces conditions, il y a un seuil d'extraction alcoolique au-dessous duquel l'extraction ne se produit pas. Au-dessus, elle atteint brusquement un maximum. Cette étude quantitative ne peut être faite d'ailleurs que dans certaines limites ; au-dessus d'une certaine concentration alcoolique il y a gélification des protides par l'alcool empêchant toute observation. La nature des graisses extraites est un complexe ayant sensiblement la même composition que les graisses totales du sérum. L'état des opalescences et des précipités est variable suivant le temps et les diverses concentrations en alcool. Mais MACHEBŒUF insiste sur le fait qu'aux concentrations alcooliques correspondant à l'optimum d'extraction, les substances protidiques ne sont aucunement dénaturées.

La viscosité du sérum traité par l'alcool et l'éther n'atteint une valeur élevée que pour les fortes teneurs en alcool.

Le rapport albumine sur globuline n'est nullement modifié dans le sérum par l'extraction dans les conditions normales.

Les graisses extraites se répartissent suivant une certaine proportion entre celles entraînées par les globulines et celles entraînées par les sérines. Le complexe de MACHEBŒUF préalablement isolé du sérum, puis soumis à l'extraction alcoolo-éthérée, ne livre pas ses lipides à l'éther.

Extraction en fonction du temps : Pour les concentrations faibles en alcool, il y a une période préparatoire assez longue pendant laquelle la quantité des liquides extraits est faible, puis l'extraction s'opère ensuite brutalement.

Pour les concentrations relativement élevées en alcool, l'extraction est moins rapide, moins régulière, moins complète. SANDOR a également étudié les différents aspects présentés par le sérum pendant l'extraction : aspect clair, puis opalescent, puis précipité pendant la phase préparatoire, aspect de nouveau clair après l'extraction.

Delage en 1935 a reproduit les expériences précédentes en remplaçant l'alcool éthylique par d'autres alcools et aussi par l'acétone et a obtenu des résultats analogues à ceux de Sandor. Enfin Tayeau (1938) a remplacé l'alcool éthylique par différents acides gras.

NATURE DES COMPLEXES LIPIDO-PROTÉIDIQUES

Remarque sur les solutions colloidales.

La plupart des colloïdes artificiels et tous les colloïdes minéraux présentent des différences fondamentales avec ceux de la matière vivante qui se rapprochent davantage des cristalloïdes. J. Loeb (1925), prétend que dans une molécule de protéide en solution aqueuse, les groupements fortement polaires (acides, amines...) sont à l'extérieur et liés par des forces de valeur secondaires aux molécules de l'eau, d'où formation de gels extrêmement stables.

Théories physico-chimiques sur la structure des protéides.

L'unité de constitution des protéides est une micelle, mais pour expliquer la constitution de cette micelle, plusieurs théories sont proposées. Théorie cristalline de Naegeli basée sur certains exemples d'anisotropie et de biréfringence et sur l'examen aux rayons X. Théorie de micelle de mélange de Meyer, de nombreuses espèces chimiques constituant les chaînes de valence prenant part à sa formation ; théorie de Soerensen par système de composants réversible et dissociable, ensemble de deux ou plusieurs polypeptides réunis entre eux en proportions variables suivant les conditions du milieu. Sandor pense que c'est plutôt vers la théorie de Naegeli que s'orientent les expériences d'extraction alcoolo-éthérée.

NATURE DES FORCES QUI INTERVIENNENT DANS LA CONSTITUTION DES COMPLEXES LIPIDO-PROTÉIDIQUES

Rappel de notions générales.

a) **Théorie de Werner.**

Werner s'appliqua à démontrer la variabilité extrême de la valence des éléments en général et prétendit qu'il n'y avait aucune règle générale permettant de prévoir

le nombre d'éléments qui peuvent s'unir à un élément considéré. Sans aboutir à une telle conclusion, on peut admettre qu'à côté de leur valence principale ou primaire, les éléments peuvent acquérir des valences supplémentaires ou secondaires, l'ensemble constituant la valence maximale.

b) **Théorie de Langmuir.**

Langmuir insiste sur la différence entre forces physiques et forces chimiques, les premières ayant un rayon d'action dépassant largement les diamètres atomiques et moléculaires, les deuxièmes n'agissant, au contraire, que dans les sphères d'action des atomes. Par l'étude des différentes forces physiques usuelles, Langmuir arrive à la conclusion que ces forces sont douées d'une spécificité de même ordre que celle qui détermine les réactions de la chimie classique. De plus, il démembre les forces chimiques en deux classes : celles correspondant à la valence primaire des éléments et à la tendance des électrons périphériques à former des ensembles de 8 électrons et celles correspondant aux valences secondaires et qui sont des attractions entre atomes des différentes molécules.

Quelles sont donc, en définitive, les différentes théories proposées pour rendre compte de l'état particulier des lipides tissulaires ?

a) *Théories chimiques.*

C'est Hoppe-Seyler qui, le premier en 1867, admit une liaison chimique entre lipides et protéides. Il fut suivi dans cette théorie par Liebermann (1893) et par la suite par Dormayer-Erlandsen (1907), Troensgaard et Kondahl (1926) qui pensaient que certaines globulines du sérum étaient des éthéroprotéides dont le cholestérol représentait le groupement prosthétique.

Soerensen s'élève contre ces théories chimiques et affirme qu'une combinaison chimique ne pourrait être détruite par l'action de l'alcool absolu, puis de l'éther. Contre cette opposition, Machebœuf oppose une expérience analogue d'extraction de la caféine par un solvant à partir du chlorhydrate de caféine.

En résumé, aucune preuve pour ou contre la nature chimique des liaisons protéides-lipides n'a pu être donnée avec certitude.

b) *Théories physiques.*

Bang (1907) pense à un simple emprisonnement des lipides tissulaires par des précipités protéidiques. Walter (1921) pense à l'existence de micelle avec une couche supérieure polarisée constituée, suivant la tension superficielle micelles-milieu ambiant, par des lipides ou des protéides, ce qui n'explique pas que les lipides soient masqués à leurs réactifs hydrosolubles quand ils constituent la phase superficielle des micelles.

Degkwitz (1931) admet deux phases dans la matière vivante : une phase graisses neutres et une phase eau. Les graisses seraient émulsionnées dans un état de dispersion extrême et cette émulsion serait protégée par les colloïdes hydrophiles et les électrolytes absorbés. Par contre, les colloïdes hydrophobes, les savons à cations divalents et diverses autres substances organiques et minérales provoqueraient l'inversion des phases et par conséquent l'extrabilité des graisses. Cependant aucune méthode n'a pu jusqu'ici déceler ces deux phases dans la matière vivante et c'est là le point faible de la théorie.

Quelles conclusions Machebœuf et Sandor tirent-ils de leurs propres résultats ?

DISCUSSION DES RÉSULTATS D'EXTRACTION ALCOOLO-ÉTHÉRÉE DU SÉRUM

Machebœuf et Sandor proposent le shéma suivant sur la nature des liaisons lipido-protéidiques : le système lipoprotéidique du sérum serait un système micellaire équilibré par l'orientation polaire des molécules qui le composent. Cette orientation moléculaire condenserait à la surface micellaire les fonctions polaires hydrophiles des molécules, tandis que les fonctions apolaires, hydrophobes et paraffines seraient réunies et cachées à l'intérieur des micelles.

L'inextractibilité des graisses par l'éther serait due à la situation centrale, inacessible des fonctions paraffines. L'alcool en présence d'éther produirait un changement momentané à l'intérieur des micelles, en diminuant leur hydratation et permettant ainsi à l'éther d'extraire quelques molécules de lipides et de détruire l'équilibre et la polarisation des micelles, ce qui lui rendrait l'intérieur accessible.

Si la quantité d'alcool ajouté est trop forte, le temps préparatoire est moins long mais les protéides sont déna-

turés rapidement, la viscosité augmente, la diffusion des grosses molécules de lipides devient très lente, elles ne passent que très lentement dans l'éther surnageant.

DERNIÈRES RECHERCHES SUR LES COMPLEXES LIPOPROTÉIDIQUES DU SÉRUM

Au cours des dernières années Machebœuf a poursuivi ses recherches dans trois directions différentes.

A. — Méthode simplifiée d'obtention des complexes lipidoprotéidiques acide précipitables du sérum, par précipitation des globulines, puis précipitation du complexe dans la solution restante des albumines.

B. — L'éther en présence de savon (Tayeau 1938), peut extraire une très notable proportion de substances lipidiques.

Le savon détache les protéides du sérum et permet l'extraction des lipides par l'éther. Ce sont les savons qui se lient le mieux aux lipides, qui détachent le mieux les protéides du sérum. En outre, seuls les lipides des complexes lipido-protéidiques acidoprécipitables ne sont pas soustraits aux protéides par l'action combinée du savon et de l'éther.

C. — Production in-vitro de complexes lipido-protéidiques grâce à l'action de sels biliaires.

L'Indice d'Extraction Lipidique de Machebœuf et Sandor

Dans la première partie de cette étude nous avons passé rapidement en revue les problèmes posés par l'état des lipides dans la matière vivante. A ce propos nous avons très succintement parlé des travaux de MACHEBŒUF et SANDOR sur l'indice d'extraction lipidique. Nous allons revenir sur ce point très important et présenter quelques précisions sur cet indice aux variations duquel nous nous efforcerons enfin d'apporter une contribution personnelle.

EXTRACTION DES LIPIDES DU SÉRUM PAR L'ETHER

Les lipides contenus dans la matière vivante offrent une résistance extraordinaire à l'extraction par les solvants des graisses. MACHEBŒUF et WAHL (1931) ont montré qu'au bout d'un an le pourcentage d'extraction ne dépassait pas 48%. Aussi conçoit-on toute la valeur de la méthode de KUMAGAWA et SUTO (1908) pour extraire les graisses totales des tissus, méthode basée sur les expériences de HOPPE-SEYLER (1877) et consistant en un épuisement par l'alcool bouillant puis par l'éther bouillant. Dans le même sens GRIGAUT (1910) montre que l'éther, qui n'arrache également au sérum que des traces de cholestérol, peut extraire quantitativement cette substance en présence d'alcool et en milieu alcalin.

Toutefois, à côté d'une méthode brutale comme celle de KUMAGAWA et STUO, brisant tous les complexes lipoprotéidiques par précipitation des albumines, il est permis de concevoir des traitements plus ménagés susceptibles d'être utilisés pour l'étude de ces complexes. Citons les travaux de HARDY et GARDINER (1910) employant l'alcool à froid avant l'éther, ceux de YOUNG (1922) analogues pour obtenir l'albumine purifiée. Mais c'est MACHEBŒUF et SANDOR (1932) qui ont mis au point la nouvelle méthode.

EXTRACTION DES LIPIDES DU SÉRUM PAR L'ÉTHER ALCOOLISÉ

Ils placèrent dans une série d'entonnoirs à décantation 25 cm^3 d'un même sérum de cheval, puis ajoutèrent 25 cm^3 d'éther, préalablement additionnés d'une quantité d'alcool à 96 c. variant de 0 à 6 cm^3. Après agitation et contact de 6 heures, chaque phase éthérée fut séparée, lavée à l'eau distillée, puis évaporée dans des godets tarés. Les résidus furent pesés après dessication.

Les résultats furent surprenants. L'extraction par l'éther seul est infime comme nous le savons déjà ; il en est de même pour les faibles concentrations en alcool, mais brusquement pour une concentration en alcool de l'ordre de 2 cm^3 pour 25 cm^2 d'éther, l'extraction lipidique est très importante et se maintient constante pour les concentrations immédiatement supérieures. Si on augmente encore la concentration, l'extraction devient moins bonne.

Il existe donc une zone optimale de concentration en alcool et, de part et d'autre de cette zone, se manifeste une chute très brusque de la quantité des substances lipidiques extraites par l'éther.

La quantité relative d'éther et de sérum n'a pas d'influence à condition que la quantité d'alcool passant dans le sérum par partage entre l'éther et le sérum soit constante. Il ne s'agit donc pas d'un phénomène de partage des lipides entre l'éther et l'eau. La quantité de lipides extraits dépend, pour un sérum donné, de la quantité d'alcool en solution dans la phase aqueuse du sérum, n'est pas augmentée si on renouvelle l'éther et atteint un maximum. Ce ne sont pas telles ou telles sortes de lipides qui sont extraits car leur composition est sensiblement identique à celle des lipides totaux. Il s'agit donc simplement d'une différence d'état.

Les protéides du sérum ne sont pas altérés par le traitement alcoolisé. De plus les lipides extractibles comprennent la totalité de ceux compris dans le complexe acido-précipitable à pH 3,8 de Macheboeuf et la majorité de ceux liés aux globulines, donc précipitables par les sels. On ne peut préjuger encore de la nature de leurs liaisons avec les protéides ou cénapses.

Quant à ceux qui sont le plus masqués à l'éther, ce sont les moins précipitables du sérum. Leurs cénapses, de stabilité vraiment extraordinaire semblent être de nature chimique.

VARIATION DU PHÉNOMÈNE EN FONCTION DU TEMPS

L'essentiel des expériences de Machebœuf et Sandor à ce sujet peut être résumé ainsi :

Pendant un temps préparatoire (qui est d'une heure avec de l'éther alcoolisé à 10%) l'éther n'extrait que des traces de lipides. Puis la vitesse d'extraction augmente rapidement et très vite tout ce qui doit être extrait l'est. Ensuite l'éther n'extrait plus rien quel que soit le temps de contact.

Si on fait varier la quantité d'alcool, tout en restant dans la zone favorable, le temps préparatoire varie. Il peut devenir beaucoup plus long si la teneur en alcool est plus faible que l'optimum, puis la phase d'extraction se déclanche, mais une fois celle-ci terminée, la quantité de lipides extraits est toujours la même, quelle que soit la teneur en alcool. Il faut toutefois signaler que si l'on dépasse une certaine teneur alcoolique, le temps préparatoire est très court, l'extraction débute rapidement, mais bientôt elle devient irrégulière et ne s'effectue plus qu'avec une extrême lenteur.

Il faut aussi remarquer que la quantité d'éther dissoute dans la phase hydro-alcoolique est suffisante pour que le phénomène s'effectue ; l'excès d'éther n'intervient pas. En effet, si on soustrait le sérum à l'action de la phase éthérée avant la fin du temps préparatoire et si on empêche l'évaporation de l'éther dissout, les lipides sont quand même extraits et viennent se rassembler en gouttelettes à la surface.

REMPLACEMENT DE L'ALCOOL ÉTHYLIQUE PAR D'AUTRES ALCOOLS

L'influence de la substitution d'autres alcools à l'alcool éthylique dans le phénomène a été étudiée par Delage (1935). Le sérum était mis en contact dans des ampoules à décantation avec une égale quantité d'éther additionnée de quantités croissantes d'un des produits suivants :

Alcools primaires de la série aliphatique : alcools méthylique, éthylique, propylique, butylique et isoamylique.

Alcools secondaires de la série cyclique : cyclohexanol.

Dialcool : glycol éthylique.
Aldéhyde : aldéhyde éthylique.
Cétone : acétone ordinaire.
Les faits suivants ont été constatés :

1. L'alcool éthylique peut être remplacé par un des alcools acycliques étudiés. Les courbes d'extraction ont une allure analogue.

2. Le glycol n'a aucune action sur l'extraction des graisses, dont la quantité est la même quelle que soit la concentration en glycol, et ne diffère pas de celle obtenue par l'éther seul. Il ne se forme jamais avec ce corps la légère émulsion qu'il y a toujours avec l'alcool éthylique entre les phases aqueuse et éthérée.

L'aldéhyde éthylique agit différemment. En petites quantités, il n'y a pas de modifications de la quantité de lipides extraits. A plus forte concentration ; le sérum est coagulé et la quantité de lipides extraits par l'éther surnageant n'est pas augmentée.

3. La quantité maximum de lipides extraits est sensiblement la même pour les alcools en C.2, C.3, C.4, C.5 ainsi que pour le cyclohexanol et la concentration optima d'alcool semble un peu plus élevée pour l'alcool isoamylique sans que ce phénomène soit absolument constant.

4. La quantité maximum de lipides extraits est un peu inférieure pour l'alcool méthylique de 5 à 15%. L'extraction optimum commence pour une concentration plus élevée pour l'alcool méthylique et surtout pour l'acétone. Le plateau d'extraction a une valeur comparable pour les deux produits à celui de l'alcool éthylique. Enfin l'aspect général de la courbe de l'acétone est plus étalé.

En résumé, par l'action combinée de l'éther et d'une autre substance à fonction alcool ou cétone, on peut extraire à froid une partie très notable des lipides sériques. Cette quantité est toujours sensiblement la même et correspond donc à un équilibre entre lipides extraits et lipides restant liés aux protéides. Cet équilibre semble définir une constante physico-chimique d'un sérum considéré à un moment donné.

INFLUENCE DES IONS H ET OH.

Kumagawa et Suto (1908) montrèrent que les lipides sont libérés de leurs combinaisons avec leurs protéides par une longue saponification par le soude à température et

concentration élevées. GRIGAUT (1912) refit cette étude à propos du cholestérol et montra que l'extraction totale de cette substance nécessitait une digestion prolongée à 110° en présence de 10 à 20% de soude.

Les études de DELAGE eurent un but différent. Il s'agit pour lui de comparer la stabilité du complexe lipoprotéidique à différents pH en raison de son extractibilité par l'éther. Il a opéré à froid, dans une série d'ampoules à décanter, en mettant en contact 25 cm³ de sérum, 25 cm³ d'éther et des quantités croissantes de soude et d'acide sulfurique N/1. Le pH était mesuré par une méthode électrométrique. Pour une zone étendue de pH allant de 1,7 à 13,3, l'extraction n'a guère varié. Il n'y a donc pas de relation entre la charge des protéides et l'état de fixation des graisses du sérum ; l'extractibilité des lipides n'est pas modifiée par les ions H ou O.H.

INFLUENCE DE LA PEPSINE

Les liaisons lipoprotéidiques du sérum sont extrêmement résistantes à l'effet peptique. Les expériences de SANDOR et DELAGE (1933) ont montré que, contrairement aux autres tissus où la pepsine est capable de produire la lipophanérose, dans le sérum l'extraction éthérée n'a subi aucune augmentation sous l'influence de la pepsine. Toutefois, ces résultats ont été obtenus avec des pepsines purifiées et ils seraient à revoir avec des sucs gastriques totaux.

ANALYSE DES FACTEURS PHYSICO-CHIMIQUES DE L'EXTRACTIBILITÉ DES LIPIDES SÉRIQUES PAR L'ÉTHER EN PRÉSENCE DE DIFFÉRENTES SUBSTANCES

Nous avons vu que plusieurs substances présentent le phénomène décrit par MACHEBŒUF et SANDOR pour l'alcool éthylique et provoquent la dissociation du complexe lipoprotéidque. D'autres, au contraire, tels que le glycol, l'aldéhyde éthylique, l'acide sulfurique et la soude normaux n'ont aucune influence sur l'extraction des graisses par l'éther. Ce phénomène est, de plus, régi par une sorte de loi « du tout ou rien ». Il s'effectue complètement ou pas du tout.

Delage (1936) a recherché quels facteurs physicochimiques pouvaient expliquer le phénomène et en particulier a étudié les points suivants :

1. Augmentation de la solubilité de l'éther dans la phase aqueuse du sérum à l'aide de l'alcool.

2. Modification de la nature du solvant par suite de la dissolution de l'alcool dans l'éther.

3. Diminution des forces capillaires au niveau de la micelle lipoprotéidique.

Directement, le problème est difficile à aborder par suite de l'émulsion plus ou moins abondante, mais existant toujours, qui se fait à l'interface sérum-éther quand on ajoute de l'alcool.

Mais la représentation que l'on se fait actuellement de la micelle lipoprotéidique orientée avec ses groupements lipidiques à l'intérieur et ses groupements polaires hydrophiles (amine, acide...) à l'extérieur permet de penser que l'éther doit traverser une barrière aqueuse avant d'atteindre les lipides. Il a donc paru légitime de reprendre les expériences relatives aux trois points énumérés, en remplaçant le sérum par de l'eau.

1° Solubilité de l'éther dans l'eau alcoolisée.

On cherche la quantité d'éther pouvant être dissoute par 50 cm³ d'eau salée à 1%, soit environ 4,5 à 6 cm³ à 17° centigrades. Puis on détermine les quantités qui peuvent être dissoutes en fonction de volumes variables des corps suivants : alcools méthylique et éthylique, acétone, acide sulfurique et soude N. 1. Alcools propylique et isoamylique. Les courbes représentatives de ces solubilités sont sensiblement des droites et on remarque qu'il n'y a aucun rapport entre leur coefficient angulaire et l'extraction lipidique qu'ils peuvent déterminer. On peut donc en tirer la conclusion qu'il n'y a aucun rapport également entre cette extraction lipidique et la solubilité de l'éther dans la phase aqueuse du sérum.

2° Solubilités réciproques dans les mélanges : eau, éther, alcool.

Delage a recherché quelles indications pouvaient être données par les solubilités dans l'eau et dans l'éther de la substance employée. Les résultats qu'il a obtenus montrent que les substances ne pouvant pas provoquer l'extraction des lipides dans le système sérum-éther-substance

sont insolubles ou très peu solubles dans l'éther. Il en est ainsi du glycol, de l'ion H+, l'ion OH—. Les autres substances essayées provoquent le phénomène qu'elles soient solubles ou non dans l'eau, pourvu qu'elles le soient dans l'éther.

3° Tension interfaciale dans le système eau-éther-substance.

On fait un mélange de 50 cm³ d'eau salée, 50 cm³ d'éther et des quantités de la substance à étudier variant de 0 à 20 cm³. Après agitation et séparation des phases, on mesure la tension superficielle de la couche éthérée et la tension interfaciale des deux phases.

La première n'offre aucun résultat particulier, la tension superficielle croissant régulièrement avec la concentration, quelle que soit la substance étudiée.

Mais les mesures de tension interfaciale montrent une baisse de tension proportionnelle à la concentration et beaucoup plus forte pour les substances provoquant l'extraction lipidique que pour celles qui sont sans action sur cette extraction.

Enfin, récemment Machebœuf et Tayeau (1938) ont montré que l'éther en présence de savon, peut extraire du sérum une très forte proportion de substances lipidiques, cette extraction étant d'autant plus forte, à concentration égale, que le savon est un meilleur solvant des lipides dans l'eau.

Ces deux actions opposées en apparence, s'expliquent aisément si on considère qu'elles sont dues à la propriété qu'a le savon de se lier aux chaînes polyméthyléniques — des protéides en libérant des lipides qui y sont accolés — ou des lipides en les solubilisant dans l'eau.

INFLUENCE DU VIEILLISSEMENT DU SÉRUM SANGUIN

On peut considérer le phénomène de Machebœuf et Sandor comme représentatif de l'état physico-chimique d'un sérum à un moment donné et chercher à apprécier les modifications de cet état par les modifications du phénomène, toutes choses égales d'ailleurs, sauf le sérum.

Il faut d'abord étudier l'influence des modifications que subit le sérum abandonné à lui-même hors de l'organisme et l'influence du comportement de l'animal ou de

l'homme sur lequel il a été prélevé. Les expériences de Delage (1936) ont porté sur le sérum de cheval conservé au frigidaire à une température de 4 à 6°. Dans ces conditions, la quantité de lipides extractibles se maintient constante pendant un certain temps, puis au bout d'un intervalle généralement compris entre un et trois mois, elle tombe à des teneurs beaucoup plus faibles, cependant que le maximum d'extraction se déplace vers des taux en alcool plus élevés.

Ce phénomène est absolument général et se retrouve dans toutes les expériences de Dblage, excepté un cas où il y a eu amorce de retour à l'extractibilité normale, puis à nouveau inextractibilité. Il en est de même pour un sérum souillé non aseptique.

INFLUENCE DE L'ETAT DE JEÛNE

Il n'y a aucune différence notable au point de vue du phénomène de Macheboeuf entre un sérum prélevé à jeûn et un sérum prélevé après le repas (Sandor 1934).

INFLUENCE DE L'ÉTAT PATHOLOGIQUE DE L'ANIMAL

Cette question très importante a été peu étudiée jusqu'ici. Au point de vue de la clinique humaine, Rouchdi Guindi Mikhail y a consacré sa thèse de doctorat en pharmacie (1940), entreprise au laboratoire de physiologie de Clermont. C'est également le sujet de notre travail.

En ce qui concerne l'animal, cette question a été étudiée par Delage (1937). Cet auteur expérimentant sur du sérum de génisse avant et après inoculation massive de virus de la vaccine, a montré que, au cours de cette maladie :

1. les lipides totaux diminuent de moitié ;

2. les lipides extractibles à froid par l'éther en présence d'alcool diminuent considérablement, souvent au-dessous du dixième de leur valeur première ;

3. le début du plateau de la courbe d'extraction à froid se place vers les abscisses croissantes : quelquefois cette courbe affecte l'allure d'une droite parallèle à l'axe des abscisses.

Les animaux utilisés pour l'obtention du virus vaccinal sont inoculés à l'aide de scarificateurs à lames sur environ le tiers de leur surface cutanée. Cinq jours après, l'éruption vaccinale est à son acmé. Les pustules sont récoltées à l'aide d'une curette. Les plaies ainsi formées se surinfectent ensuite par les germes pyogènes banaux et l'infection ébranle la résistance de l'organisme déjà très diminuée par la maladie vaccinale d'où cachexie et mort de l'animal en peu de jours (3 à 5 en moyenne).

Un premier dosage des lipides extractibles est fait quelques jours avant l'inoculation de façon à laisser récupérer à l'animal l'intégrité de ses moyens de défense contre la maladie, que la saignée pourrait diminuer.

Un deuxième dosage est fait soit le jour de la récolte de la pulpe vaccinale, soit un certain nombre (2 à 10) de jours après. Les saignées sont faites après 15 à 16 heures de diète totale.

1. Rapport R du maximum de lipides extraits à froid par l'éther en présence de petites quantités d'alcool aux lipides totaux.

Delage a recherché si la chute brusque du rapport, déjà signalée par lui dans la maladie vaccinale, se produisait toujours et a constaté qu'il en était ainsi.

Dans la plupart des cas, le rapport chez l'animal sain est élevé (supérieur à 0,67) et tombe à des taux très bas (inférieur à 0,18) chez l'animal malade. Chez certains animaux, cette chute s'est déjà produite au cours de la récolte vaccinale, mais s'accentue dans les jours suivants. Chez d'autres, elle est peu notable au début et ne devient que très importante après la récolte de la vaccine. Enfin, elle peut parfois être très rapide et se produire en 48 heures.

Dans d'autres cas, animaux pouvant être malades antérieurement, le rapport initial est faible (autour de 0,30), mais après la maladie vaccinale, il tombe à des valeurs du même ordre que dans le cas général.

Enfin, dans deux cas, la chute du rapport est un peu moins considérable, quoique toujours très nette.

En résumé, le phénomène se produit dans la totalité des cas. La chute du rapport serait en fonction de la virulence du produit injecté, de la résistance individuelle de l'animal, de ses antécédents pathologiques, de son âge, de la température extérieure, etc., etc.

2. Delage a voulu aller plus loin et se rendre compte

de la composition des différentes fractions lipidiques extraites et la comparer avec celle des lipides totaux. Il a étudié l'insaponifiable total, le cholestérol et les acides gras totaux. Ses conclusions sont les suivantes :

A froid et au voisinage de l'extraction maximale, on extrait proportionnellement beaucoup plus d'insaponifiable (et surtout de cholestérol) que d'acides gras. Il semble donc que les liaisons de l'insaponifiable (et surtout du cholestérol) avec les protides, sont plus labiles que celles des acides gras, étant détruites facilement par le réactif doux et progressif que constituent alors les faibles quantités d'alcool. C'est sur cet insaponifiable que portèrent surtout les réactions cataboliques au cours de la maladie.

Mais lorsque les lipides extraits à froid forment une faible proportion des lipides totaux, c'est-à-dire en état de maladie ou aux fortes concentrations alcooliques au-delà du plateau maximum, le phénomène s'inverse ; le rapport insaponifiable sur lipides devient plus faible dans la partie extraite que dans les lipides totaux.

Des expériences analogues ont été faites par P. Goret, Sandor et Domercq (1935) sur des chevaux atteints d'anémie infectieuse, fiévreux ou hyperimmunisés. Ces auteurs ont noté également des modifications du rapport d'extraction.

Enfin, avant la mise au point de la tchnique d'extraction lipidique, Machebœuf et Wahl (1931) avaient montré que par des traitements à l'éther seul, on pouvait extraire dans un sang malade atteint de néphrose lipoïdique jusqu'à 87% des lipides alors que l'extraction ne dépassait pas 35% au bout de cinq mois, sur un sérum normal.

LIPIDES DES GLOBULINES ET DES ALBUMINES ET LEUR EXTRACTIBILITÉ VIS-A-VIS DE L'ÉTHER ALCOOLISÉ

Différents auteurs, dont Handowsky, Lohmann, Bosse d'une part, Troensegaard et Kondahl d'autre part, ont étudié, mais dans des conditions d'extraction relativement brutales, la question de savoir si les lipides sont plus ou moins fortement liés aux globulines ou aux albumines du sérum. Delage (1938) a repris cette étude par la méthode de Machebœuf et Sandor.

Soit une certaine quantité de sérum de cheval. On commence par précipiter les globulines par le sulfate d'ammonium à saturation. Purification par deux dissolutions dans l'eau distillée et reprécipitations successives. Enfin dissolution dans une quantité d'eau distillée égale à celle du sérum dont on est parti.

D'autre part, précipitation des albumines contenues dans les eaux mères par le sulfate d'ammoniaque à saturation au pH 3,8 (à l'aide de SO^3 H^2 N/2) Centrifugation. Redissolution du culot d'albumine dans de l'eau additionnée d'ammoniaque dilué de façon à ramener à la neutralité et on étend au volume du sérum primitif.

Ces deux solutions (d'albumine et de globuline) sont ensuite traitées séparément dans des ampoules à décantation par l'éther alcoolisé à différentes concentrations, suivant la méthode de Machebœuf et Sandor. D'autre pert on détermine l'extrait lipidique total dans chacune des solutions, ce qui permet d'avoir le rapport d'extraction dans chaque cas.

Les résultats suivants ont été obtenus par Delage dans ses recherches :

Le rapport est élevé pour les albumines, faible pour les globulines. Celui du sérum est intermédiaire entre les deux, quoique beaucoup plus voisin de celui des albumines.

L'union des lipides avec les globulines est donc beaucoup plus énergique qu'avec les albumines. Cependant une fraction non négligeable des lipides liés aux albumines reste inextractible par l'éther alcoolisé et y est donc énergiquement rattachée.

L'action du mélange alcoolo-éthéré permet donc de distinguer dans l'extrait lipidique total de chacune des fractions protidiques, deux catégories de lipides : ceux qui sont extraits par ce réactif et ceux qui restent unis aux protéides dans la phase aqueuse du sérum, leur proportion relative étant caractéristique de ces deux fractions protidiques.

Ce rapport d'extraction, élevé pour les albumines, serait intéressant à étudier dans les cas pathologiques où le rapport total est fortement diminué.

APPLICATION DU PHÉNOMÈNE DE MACHEBŒUF ET SANDOR AU CAS DU CHOLESTÉROL

La facilité avec laquelle l'éther alcoolisé extrait les lipides sanguins devait amener à faire une application des

données au cas du cholestérol. Cette étude a été entreprise par Grigaut (1935) qui déjà en 1912 avait noté le faible pouvoir extractif de l'éther et en avait attribué l'origine à l'existence de combinaisons protidiques. En 1937 Delage notait que l'éther alcoolisé extrayait beaucoup plus d'insaponifiable (et surtout de cholestérol) que d'acides gras. Nous avons rapporté ses observations dans le chapitre précédent. Enfin Rouchdi Guindi Mikhail (1940), Massarani (1940) et E. Takla (1941) dans des thèses de pharmacie élaborées au laboratoire de physiologie de Clermont ont, de façon systématique, établi le rapport du cholestérol extrait par l'éther alcoolisé au cholestérol total. Nous en avons fait de même dans nos dosages. Nous allons rapporter ici les observations de Grigaut.

Le sérum sanguin placé dans une ampoule à décanter est additionné de 6 fois son volume d'alcool d'un degré variant de 0 à 100 c. Le mélange obtenu est agité avec son volume d'éther sulfurique. On décante l'éther surnageant après le repos et on le remplace par un même volume d'éther préalablement agité avec son volume d'alcool au même degré que le volume sérum-alcool. On renouvelle à trois reprises cette extraction.

A partir de l'alcool à 70 c, l'éther formé avec le mélange sérum-alcool une phase homogène tenant en suspension l'albumine précipitée. On sépare celle-ci par filtration et on la lave à trois reprises avec un mélange alcool-éther de même composition que le milieu réalisé dans l'extraction première.

Le dosage des substances éthéro-solubles a été ensuite pratiqué séparément sur les résidus d'évaporation des liquides d'extraction première et des liquides de lavage. Dans chaque cas, on a dosé les lipides totaux, le cholestérol, les phospholipides.

Les chiffres trouvés ont montré que la dissociation des complexes lipo-protéidiques du sérum, sous l'influence de quantités croissantes d'alcool, est progressive. Très faible jusqu'à 20 c., elle commence à devenir importante à 50 c., mais, exception faite pour le cholestérol, elle n'atteint son complet développement que pour les degrés alcooliques forts où l'extraction est totale pour l'ensemble du cholestérol et des autres lipides.

On peut donc déduire de ces expériences une méthode générale d'extraction des lipides ou du cholestérol et qui s'obtient en réalisant un degré alcoolique suffisant pour

la dissociation des complexes : 86 c suivant la technique de Grigaut-91 c suivant la technique de Bloor — une autre technique de Grigaut (1925) pour le dosage de la lécithine utilise un degré alcoolique de 92 c.

Dans le cas particulier du cholestérol, le problème est plus simple grâce à une seconde zone de dissociation totale vers 50 c. alcooliques et grâce aussi au fait qu'à ce degré le coefficient de partage du cholestérol entre l'alcool et l'éther est très réduit pour l'alcool, le cholestérol étant insoluble dans l'alcool au-dessous de 60 c.

Cette seconde zone de dissociation pour le cholestérol a lieu avec emploi d'alcool à 60 c., réalisant après mélange avec le sérum, un degré alcoolique à 52 c. Cette particularité propre au cholestérol ne se retrouve à aucun degré alcoolique, ni pour la lécithine, ni pour les lipides totaux. De plus à cette concentration alcoolique, l'extraction première représente la presque totalité de l'extraction complète. La valeur du coefficient de partage du cholestérol entre l'alcool et l'éther est telle que l'éther enlève d'emblée, en une seule extraction, presque tout le cholestérol libéré par l'alcool. Le léger écart existant entre les deux chiffres d'extraction complète et d'extraction éthérée première du cholestérol, peut d'ailleurs être réduit au point de disparaître, par alcalinisation du milieu. Dans ces conditions, le précipité d'albumine produit par l'alcool est dissout, libérant les traces de cholestérol qu'il retenait mécaniquement et l'épuisement est total en une seule fois.

C'est grâce à ces conditions fortuites et sur ces données, qu'a pu être établi le procédé simple d'extraction du cholestérol sanguin, indiqué par Grigault dès 1911.

Le précipité laiteux qui a lieu dans cette méthode, par l'addition d'alcool sodique au sérum, contient la totalité du cholestérol, mais seulement une partie des lipides totaux, partie éminemment variable suivant les sérums et en rapport avec le taux des lipides extraits par l'éther. Ces résultats ont été confirmés par les recherches de Rouchdi Guindi Mikhail (1940).

En d'autres termes, le procédé d'extraction du cholestérol, d'après Grigaut, ne représente qu'un cas particulier de la dissociation des complexes lipido-protéidiques. Mais ce cas revêt une importance exceptionnelle, car il permet d'extraire la totalité du cholestérol bien que laissant encore dans le sérum une quantité très appréciable de lipides.

DERNIÈRES RECHERCHES SUR LE RAPPORT DE MACHEBŒUF ET SANDOR

Nous voudrions terminer cet exposé par le rappel des résultats les plus récents publiés sur le rapport de MACHEBŒUF et SANDOR.

1. Tout d'abord en ce qui concerne le sérum des animaux étudiés, TAKLA en 1941 (laboratoire de physiologie de Clermont) a trouvé que sur le sérum de veau, le maximum d'extraction lipidique serait de 77,5% pour une teneur de l'éther en alcool de 12,5% ; sur le sérum du taureau, il serait de 75% pour une teneur en alcool de 10% ; sur le sérum de mouton, il serait de 76,7% pour une teneur en alcool de 12,5%. Dans ces conditions identiques, l'extraction lipidique par l'éther seul était de 22, 26,5 et 35,5% respectivement pour les sérums de taureau, mouton et veau.

2. En ce qui concerne les variétés de substrats étudiés, le même auteur a montré que sur le jaune d'œuf de poule (teneur moyenne en lipides totaux 29%), l'éther seul était capable d'extraire 67% des lipides, alors que les éthers alcoolisés à 5 — 10 — 15 — 20 et 25% en extrayaient respectivement 69 — 80 — 81 — 86,5 et 84,5%.

Le lait a été envisagé de ce point de vue par DELAGE en 1939, étude également entreprise par TAKLA en 1941. Ce dernier a montré (toujours dans les mêmes conditions précédemment décrites) que sur des laits renfermant en moyenne 47 gr. de lipides pour 1.000, l'éther seul pouvait extraire 58% des lipides, tandis que l'éther additionné d'alcool aux différents taux suivants : 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 — 15 — 20 et 25% pouvait respectivement en en extraire 53 — 46 — 69 — 81 — 88 — 92,5 — 94,5 — 80,5 et 59%.

DEUXIEME PARTIE

Recherches Expérimentales

Notre contribution personnelle a consisté à déterminer l'indice d'extraction lipidique (mis au point par MACHEBŒUF et SANDOR avec le sérum des animaux) sur une cinquantaine de malades en cours de traitement à l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand. Nous y avons systématiquement ajouté le dosage du cholestérol dans les différentes fractions lipidiques obtenues.

En d'autres termes, nous avons, au cours de chaque dosage, étudié les variations des valeurs suivantes, que nous avons désignées par une lettre conventionnelle, à seule fin de simplification.

P — Quantité des lipides extraits du sérum par l'éther alcoolisé.

R' — Quantité des lipides non extraits du sérum par l'éther alcoolisé.

p — Quantité de cholestérol présent dans la portion lipidique extraite.

r — Quantité de cholestérol présent dans la portion lipidique non extraite.

Il était dès lors facile de calculer l'indice de MACHEBŒUF et SANDOR $\frac{P}{P+R'}$ que nous avons désigné par la lettre I.

Mais de plus, outre la somme des lipides totaux (P+R') et la somme du cholestérol total (p r), d'ailleurs contrôlables par dosage direct sur le sérum, nous avons calculé un rapport nouveau qui est pour le cholestérol seul, ce que l'indice de MACHEBŒUF et SANDOR représente pour l'ensemble des lipides, soit :

$\frac{p}{p+r}$ que nous avons désigné par la lettre i.

Par les quotients $\frac{p}{P}$ et $\frac{r}{R}$ que nous avons désignés respectivement par les lettres Q et q, il est possible de voir quel est le pourcentage de cholestérol dans les différentes fractions lipidiques P. et R.

Enfin, le pourcentage du cholestérol total des lipides totaux, soit : $\frac{p+r}{P+R}$ a été désigné par la lettre L.

Nous avons également calculé ces différents indices d'extraction sur quelques liquides d'épanchement recueillis aussi sur des malades hospitalisés à l'Hôtel-Dieu.

TECHNIQUE

5 cm³ de sérum sont additionnés de 5 cm³ d'éther alcoolisé. On agite et on laisse en contact 48 heures dans une ampoule à décantation à bouchon rodé. On soutire le sérum. On le remplace par 5 cm³ d'eau distillée, on agite et on laisse reposer pendant une heure. Puis on soutire l'eau et on verse l'éther dans une petite fiole de Fourneau tarée avec précision. On évapore l'éther. Le résidu est placé dans un dessicateur à vide et pesé le lendemain. On obtient ainsi le poids des lipides extraits par l'éther alcoolisé soit P—.

Le sérum qui a été soutiré est placé avec de l'eau de lavage dans un tube à centrifuger en Pyrex. On ajoute 25 à 30 cm³ d'alcool à 95 c et on porte au bain-marie jusqu'à ébullition, ce qui coagule les protéides et leur arrache les lipides. On centrifuge. On recueille l'alcool, puis on reprend deux fois par de l'alcool à ébullition et une dernière fois par de l'éther. L'ensemble des alcools et de l'éther est placé dans un ballon à distiller muni d'un réfrigérant à rodage. On distille sous le vide pour chasser l'alcool et l'éther et l'on arrête la distillation lorsqu'il ne reste plus que 4 à 5 cm³ d'eau. On laisse refroidir et on verse dans le ballon 20 cm³ d'éther. On agite. L'éther dissout les lipides tandis que sels et glucides restent dans l'eau. On décante dans une ampoule à décantation et on évapore l'éther dans une fiole de Fourneau préalablement tarée. On a ainsi le poids des lipides non extraits par l'éther alcoolisé soit : R-.

Quant au cholestérol, il a été dosé dans P, R, et égale-

ment chaque fois qu'il a été possible, dans le sérum total par la méthode colorimétrique de GRIGAUT.

Toutes les prises de sang ont été faites à jeun, bien que SANDOR ait montré, sur le cheval, que la digestion n'avait aucune influence sur le phénomène.

Enfin, pour les liquides d'épanchement, nous avons fait les opérations décrites ci-dessus sur 10 et même 20 cm³ à chaque prise, en raison de leur faible richesse lipidique.

OBSERVATION N° 3

Sang prélevé et mis en train le 4-9-40. *Femme diabétique* 69 *ans. Glycémie* 2 *gr*,5 o/oo. *Glycosurie* 22 *gr.* o/oo. *Corps cétoniques* 50 *mg.* o/oo.

Ether alcoolisé à 10%.

Temps de contact. . . .	24 h.	48 h.	72 h.
P en mg pour 5 cm³. . .	35	40	39
R en mg pour 5 cm³. . .		24	20
p en g p. 1000.	2,03	2	2
r en g p. 1000.		0,18	0,18

Cholestérol total (Grigaut) = 2,21 p. 1000.

1%.	54,7	62,5	61
i%.	92	92	92
Q%.	29	25	25,6
q%.		3,7	4,5

L = 17,2%.

OBSERVATION N° 4

Sang prélevé et mis en train le 7-9-40. *Mme F...* 52 *ans. Hypertension TA* 22. *Sans complications.*

Ether alcoolisé à 10%.

Temps de contact. . . .	24 h.	48 h.	72 h.
P en mg pour 5 cm³. . .	26	25	25
R en mg pour 5 cm³. . .		14	
p en g p. 100.	1,48	1,9	1,81
r en g p. 100.	0,11	0,16	0,06

Cholesterol total (Grigaut) = 1,90 p. 1000.

1%.	66,6	64,1	64,1
i%.	77,8	92,2	95,3
Q%.	28,4	38	36,2
q%.		5,7	

L = 24,3%.

OBSERVATION N° 4 *bis*

Sang prélevé et mis en train le 21-10-40. *Même sang que le N° 4, prélevé au cours d'une saignée de* 250 *cm³.*

Cholestérol dans lipides totaux = 1 g. 83 p. 1000.

Cholestérol total (méthode de Grigaut) = 1,86 p. 1000.
Ether alcoolisé à 10%.

Temps de contact. . . .	24 h.	48 h.	72 h.
P en mg pour 5 cm³. . .	26	26	25
R en mg pour 5 cm³. . .	10	9	10
p en g p. 1000.	1,75	1,79	1,76
r en g p. 1000.	0,06		0,03
1%.	72,2	74,3	71,4
i%.	97,2	98,8	98,3
Q%.	33,6	34,4	35,2
q%.	3		1,5

L = 26,1 p. 100.

Lipides totaux 35 mg pour 5 cm³.

OBSERVATION N° 5

Sang prélevé et mis en train le 16-9-40. *Mme C... 67 ans. Cardiorénale — TA* 18-9 — *urée* 0 *g*, 24 p. 1000.

Ether alcoolisé à 10%.

Temps de contact. . . .	24 h.	48 h.	72 h.
P en mg pour 5 cm³. . .	35	30	32
R en mg pour 5 cm³. . .	11	20	13
p en g pour 1000.	2,43	2,20	2,52
r en g pour 1000.	0,11	0,41	0,12

Cholestérol total (Grigaut) 2,60 p. 1000.

1%.	76	60	71
i%.	93,4	84,3	96,9
Q%.	34,7	36,6	39,3
q%.	5	12,5	4,6

OBSERVATION N° 6

Sang prélevé et mis en train le 19-9-40. *M. J...* 20 *ans. Individu normal.*

Ether alcoolisé à 10 p. 1000.

Temps de contact. . . .	24 h.	48 h.	72 h.
P en mg pour 5 cm³. . .	27	25	25
R en mg pour 5 cm³. . .	17	16	
p en g p. 1000.	1,25	1,18	1,15
r en g p. 1000.	0,13	0,17	
1%.	61,4	61	61
i%.	90,5	87,4	85,1
Q%.	23,1	23,6	23
q%.	3,8	5,3	

L = 15,8%.

Cholestérol total = 1,39 p. 1000.

OBSERVATION N° 7

Sang prélevé et mis en train le 25-9-40. *M. P...* 45 *ans, paralytique général, ancien impaludé, actuellement en état de confusion mentale.*

Ether alcoolisé à 10%.

Temps de contact. . . .	24 h.	48 h.	72 h.
P en mg pour 5 cm³. . .	30	36	33
R en mg pour 5 cm³. . .	7	11	5,5
p en g p. 1000.	2,18	2,28	2,14
r en g p. 1000.	0,05	0,09	0,04

Cholestérol total (Grigaut) 2,30 p. 1000.

1%.	81,2	76,6	85,7
i%.	97,8	98,7	98,1
Q%.	36,3	31,6	32,4
q%.	3,5	4	4,4

L = 29%.

OBSERVATION N° 8

Sang prélevé et mis en train le 2-10-40. *Mélange de* 3 *sangs de placenta.*

Ether alcoolisé à 10%.

Temps de contact. . . .	24 h.	48 h.	72 h.
P en mg pour 5 cm³. . .	26	26	25
R en mg pour 5 cm³. . .	10	9	10
p en g p. 1000.	1,35	1,32	1,29
r en g p. 1000.	0,05	0,04	0,07
1%.	72,2	74,3	71,4
i%.	96,4	97,1	94,9
Q%.	25,9	25,4	25,8
q%.	2,5	2,2	3,5

L = 19,4%.

OBSERVATION N° 9

Sang prélevé et mis en train le 8-10-40. *Mélange de* 3 *sangs de placenta partiellement hémolysé.*

Ether alooclisé é 10%.

Temps de contact. . . .	24 h.	48 h.	72 h.
P en mg pour 5 cm³. . .	16	18	17
R en mg pour 5 cm³. . .	7	5	5
p en g p. 1000.	0,72	0,78	0,79
r en g p. 1000.	0,035	0,025	traces

Cholestérol total (Grigaut) 0,86 p. 1000.

1%.	69,6	78,3	77,3
i%.	95,3	97,5	
Q%.	22,5	21,6	23,2
q%.	2,5	2,5	

L = 18,7%.

OBSERVATION N° 11

Sang prélevé et mis en train le 21-10-40. *Néphrose lipoïdique chez un garçon de* 11 *ans soigné depuis environ* 3 *ans.*

Urines : *albumine* 4 *g. p.* 1000. *Chlorures* 1 *g.*, 05 *p.* 1000, *assez nombreuses hématies — rares cellules rénales. Très rares cylindres granulo-hyalins et corpuscules biréfringents. Sérine* : 10,25 p. 1000. *Globuline* : 27,45 p. 1000.

	en mg pour 5 cm³	en g pour 1000
P	90	18
R.	23,5	4,7
p.....		4,80
r.		0,22
I = ...	79,4 p. 100	i = 95,5%
L = ...	22,1%	Q = 26,6%
q = ...	4,7%	

OBSERVATION N° 12

Sang prélevé et mis en train le 29-10-40. *M. M...* 55 *ans. Néphrose lipoïdique. Œdème blanc, mou, prenant le godet à type rénal, des membres inférieurs. Albuminurie. Nombreux corpuscules biréfringents urinaires.*

Ether alcoolisé à 12, 5%. 48 heures de cont?ct.

	en mg pour 5 cm³	en g pour 1000
P	44	8,8
R.	10	2
Cholestérol total		2,28
I =.....	81,5%	M = 21%

OBSERVATION N° 13

Sang prélevé et mis en train le 7-11-40. *Même sang que le N° 4 bis.* 48 *heures de contact.*

Alcool %.....	5	10	15	20
P en mg pour 5 cm³.	10	27	28	22
R en mg pour 5 cm³.	20	5	4	5
1%.....	33	84	87	68

OBSERVATION N° 14

Sang prélevé le 13-11-40 *et mis en train le* 16-11-40. *Mélange de* 2 *sangs de placenta.* 48 *heures de contact.*

Alcool %.....	5	10	15	20	25	30
P en mg pour 5 cm³	13	39	45	37	23	15
R en mg pour 5 cm³.	37	12	6	12		
1.....	26	76,5	88,2	72,5	45	29,5

OBSERVATION N° 15

Sang prélevé et mis en train le 22-11-40. *Mlle D...* 65 *ans. Hypertendue ; hémiplégie g. par suite d'hémorragie cérébrale. depuis* 5 *ans.* 48 *heures de contact.*

Alcool %	5	10	15	20	25
P en mg pour 5 cm³	11	37	33	33	13
R en mg pour 5 cm³	15	4	7	6	12
I	27	90	80	80	32

OBSERVATION N° 16

Sang prélevé et mis en train le 2-12-40. *Mélange de* 2 *sangs de placenta.* 48 *heures de contact assez fortement hémolysé.*

Alcool%	5	10	15	20
P en mg pour 5 cm³	9	7,5	9	13
R en mg pout 5 cm³	13	19,5	16	13
I	34,5	28,8	34,5	50

OBSERVATION N° 17

Sang prélevé et mis en train le 7-12-40. *Mme M...* 70 *ans. Hypertendue TA* 28. 48 *heures de contact.*

Alcool%	5	10	15	20
P en mg pour 5 cm³	15	31	31,5	28
R en mg pour 5 cm³	19	4	4	7
I	42,8	88,5	90	80

OBSERVATION N° 18

Sang prélevé le 26-12-40. *Sang de placenta conservé pendant* 2 *jours à la température ordinaire.* 48 *heures de contact.*

Alcool%	10	15
P en mg pour 5 cm³	26	33
R en mg pour 5 cm³	13,5	8
I	65,8	80,5

OBSERVATION N° 19

Sang prélevé et mis en train le 31-12-40. *M. C...* 45 *ans. Hypertrophie de la protaste il y a sept ans ictus avec perte de connaissance,* 5 *jours dans le coma, hémiplégie gauche qui a regressé depuis. Petites attaques successives à droite, hémiparésie droite actuelle avec disarthrie. TA* 17-9. 48 *heures de contact.*

Alcool%	5	10	15	20
P en mg pour 5 cm³	19	33	29	15
R en mg pour 5 cm³	18	6	9	24
p en g p. 1000	1,67[1]	2,34	2,23	1,27
r en g p. 1000	0,65	0,07	0,09	1,15
I	51,5	84,5	76	38,5
i	72	97,5	96	52,5
Q =	43,9	35,4	38,4	42,3
q =	18	5	5	23,9

OBSERVATION N° 20

Sang prélevé et mis en train le 2-1-41. *Mme B... P...., 74 ans. Œdème cellulaire rouge, mou, prenant le godet, s'érodant facilement et suintant. Aucunement influencé par les tonicardiaques et diurétiques. Taches purpuriques et ecchymoses sous cutanées s'érodant facilement.*

Sérine: 20,05 ; *Globuline*: 29,10, *décédée le* 7-1-41.

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	15	3
R.	6	1,2
p.....		0,82
r.		0,05

I = 71,4%
i = 94,2%
L = 20,5%
Q = 27,3%
q = 4,2%

OBSERVATION N° 21

Sang prélevé et mis en train le 11-1-41. *Mélange de* 2 *sangs de placenta légèrement hémolysé.* 48 *heures de contact.*

Alcool.....%	5	10	15	20
P en mg pour 5 cm³. .	7	8	9	5
R en mg pour 5 cm³..	4,5	5	2	5
p en g p 1000.	0,41	0,46	0,56	0,24
r en g p. 1000.....	0,25	0,20	0,08	0,36
I.	61	61,5	82	45,5
i.	62	70	87,5	40
Q =.....	29,2	28,7	31,1	24
q =.....	27,7	20		30

L = 30,9%.
Cholestérol total = 0 g. 71 p. 1000.

OBSERVATION N° 22

Sang prélevé et mis en train le 20-1-41. *M. R..: 26 ans. Il y a un an, apparition de phénomènes mélancoliques dont il persiste encore par moments un état anxieux. Rien à signaler à l'examen général.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg p. 5 cm³	en g p. 1000
P	45	9
R.	6	1,20
Lipides totaux.	46	9,20
Cholestérol total		2,07
p.....		2

I = 88% i = 96,5%
L = 20,3%
Q = 22,2% q = 5,8%

OBSERVATION N° 23

Sang prélevé et mis en train le 20-1-41. *M. A.... M..., 18 ans ; il y a 9 mois poussée de primo infection tuberculeuse. Actuellement rien à la radio sinon quelques ganglions hilaires et rien à l'auscultation. Bon état général.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	22	4,4
R	4	0,8
p		1,3
r		0,04
I	84,5%	
i	97,8%	
L	25,8%	
Q =	29,5%	
q =	5%	

OBSERVATION N° 24

Sang prélevé et mis en train le 21-1-41. *M. A... M... 24 ans. Sujet normal. Bon état général.*

Ether alcoolisé en 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	23	4,60
R	6,5	1,30
p		1,35
r		0,05
I =	78%	
i =	96,5%	
L =	23,7%	
Q =	29,3%	
q =	3,8%	

OBSERVATION N° 25

Sang prélevé et mis en train le 25-1-41. *Mélange de 2 sangs de placenta légèrement hémolysé. 48 heures de contact.*

Alcool%	5	10	15	20
P en mg pour 5 cm³	9	11	12,5	8
R en mg pour 5 cm³	9,5	7,5	6	11
I	48,5	59,4	67,5	43,2

OBSERVATION N° 26

Sang prélevé et mis en train le 28-1-41. *M. G... 50 ans. Employé à la S. N. C. F. hospitalisé pour une fracture de la jambe gauche accidentelle, survenue le* 6-1-41. *Aucun antécédent personnel.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
Lipides totaux.	40,5	8,10
Cholestérol total		2
(dans lipides totaux).		
P	35	7,00
R.	5	1
p.....		1,92
r.		0,06
I = ...	87,5%	
L = ...	24,7%	i = 96,5%
Q = ...	27,4%	q = 3%

OBSERVATION N° 26 *bis*

Sang prélevé et mis en train le 28-1-41. *M. K... G...., 45 ans. Fracture de la rotule par accident de mine le* 21-12-40. *Antécédents : typhus en* 1917, *fracture du poignet droit en août* 1940 *avec séquelles douloureux. Etat général actuel bon.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	25	5
R.	11	2,2
p.....		1,50
r.		0,09
Cholestérol total (méthode de Grigaut)		1,62
I = ...	69,4%	i = 94,4%
L = ...	23,5%	
Q = ...	30%	q = 4,1%

OBSERVATION N° 27

Sang prélevé le 1-2 *et mis en train le* 3-2-41. *Mlle R..., 20 ans. Bon état général actuel et aucun antécédent notable.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg	en g p. 1000
P	29,5	5,9
R.	11,5	2,3
p.....		1,73
r.		0,06
Cholestérol total (méthode de Grigaut)		1,77
I = ...	72%	i = 96,6%
L = ...	21,8%	
Q = ...	29,3%	q = 2,6%

OBSERVATION N° 28

Sang prélevé et mis en train le 4-2-41. *M. D... A..., 39 ans. Fracture spiroïde du tibia consécutive à une*

chute de bicyclette le 21-12-40. *non consolidée. Ostéo-synthèse le* 7-2-41. *Aucun antécédent en dehors d'un léger éthylisme chronique.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³		en g p. 1000
P	33,5		7,7
R.	4		0,8
p			2,01
r.			0,06
Cholestérol total (méthode de Grigaut)			2,05
I = ...	89%	i =	96,9%
L = ...	23,6%		
Q = ...	26,1%	q =	7,5%

OBSERVATION N° 29

Sang prélevé et mis en train le 6-2-41. *M. B... A... 40 ans. Sujet amputé des 2 jambes et du bras gauche à la suite d'un accident de chemin de fer survenu il y a 4 mois. Aucun antécédent à signaler sauf une grippe grave en* 1933.

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³		en g p. 1000
Lipides totaux.	37		7,4
Cholestérol dans les lipides taotux			2,09
P	28,5		5,7
R.	9		1,8
p			2,08
r.			0,03
I = ...	76%	i =	98,6%
L = ...	28,2%		
Q = ...	36,5%	q =	1,6%

OBSERVATION N° 30

Sang prélevé et mis en train le 6-2-41. *M. D... M.... 20 ans opéré d'une hernie inguinale droite le* 26-1-41. *Antécédents personnels : rougeole à 10 ans. Hernie opérée à 18 ans.*

Ether alocolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³		en g p. 1000
Lipides totaux.	33		6,6
Cholestérol dans lipides totaux.			1,83
P	28,5		5,7
R.	5		1
p			1,73
r.			0,03
I = ...	85%	i =	98,3%
L = ...	27,6%		
Q = ...	30,3%	q =	3%

OBSERVATION N° 31

Sang prélevé et mis en train le 20-2-41. *Même sang que le N° 4. Temps de contact*: 48 *heures.*

Alcool.....	5	7,5	10	12,5	15,00	17,5	20
P en mg pour 5 cm³..	24	26,4	41	42	45,5	27,5	25
Lipides totaux 51 mg p. 5 cm³.							
I.	47	52	80,5	82,5	89	54	49

OBSERVATION N° 32

Sang prélevé et mis en train le 25-2-41. *Même sang que le N° 17. Temps de contact*: 48 *heures.*

Alcool.....	7,5	10	12,5	15
P en mg p. 5 cm³.....	32,5	38	34,5	32
I.	75,5	88,5	80	74,5

Lipides totaux = 43 mg pour 5 cm³.

OBSERVATION N° 33

Sang prélevé et mis en train le 12-2-41. *M. D...* 21 *ans. Opéré de hernie inguinale. Aucun antécédent personnel. Temps de contact*: 48 *heures.*

1° Ether alcoolisé à 10% :

P ..... 21 mg 5 pour 5 cm³, soit : 4 g 30 0/00
R. .... 11 — 2 g 2 0/00
I. 66,1%

2° Ether alcoolisé à 12,5% :

P ..... 24 mg 5 pour 5 cm³
P ..... 24 mg pour 5 cm³, soit : 4,8 0/00
R. .... 7,5 — 1,5 0/00
I. 76,2%

OBSERVATION N° 36

Sang prélevé et mis en train le 3-3-41. *Mme B...* 72 *ans. Hypertension T. A.*: 22. *Parésie du bras droit par ramollissement cérébral.*

48 *heures de contact.*

Alcool%.....	10	12,5	15
P en mg p. 5 cm³.....	21	32,5	32
R en mg p. 1000.	4,2	6,5	6,4
R en mg p. 1000.			2,4
I p. %.	47,7	73,9	72,7

OBSERVATION N° 37

Sang prélevé et mis en train le 10-3-41. *Mme B...* 79 *ans Insuffisance mitrale fonctionnelle avec dilatation cardiaque et poussées d'hypolystolie. Tension* 20-10.

48 *heures de contact.*

Alcool %	10	12,5
P en mg pour 5 cm³	29,5	32
P en g pour 1000	5,9	6,4
Lipides totaux	8,2 pour 1000	
1%	72%	

OBSERVATION N° 38

Sang prélevé et mis en train le 13-3-41. *Mme F... M... 89 ans. Opérée il y a un an d'une tumeur cancéreuse à la joue gauche. Actuellement métastase ganglionnaire rétroauriculaire gauche, ayant commencé à apparaître il y a six mois. Ulcérée depuis peu.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	44	8,8
R	13,5	2,70
p		2,13
4		0,07

I = 76,5%
i = 96,8%
L = 19,1%
Q = 24,2%
q = 2,6%

OBSERVATION N° 39

Sang prélevé et mis en train le 21-3-41. *M. S... A...,* 58 *ans. Cancer de l'estomac diagnostiqué cliniquement et radiologiquement. Actuellement amaigrissement, asthénie, anorexie, digestions lentes et douloureuses. Vomissements glaireux.*

Ether alocolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	39	7,8
R	24	4,8
p		1,26
r		0,39

I = 61,9%
i = 76,4%
L = 13,1%
Q = 16,1%
q = 8,1%

OBSERVATION N° 40

Sang prélevé et mis en train le 24-3-41. *Mme M... 71 ans. Cancer de la vessie évoluant depuis 2 ans et se manifestant actuellement par de la cystalgie et des hématuries fréquentes.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	35	7
R.	9,5	1,9
p		2,05
r.		0,04

I = 78,6%
i = 98,1%
L = 23,5%
Q = 29,3%
q = 2,1%

OBSERVATION N° 41

Liquide péricardique prélevé et mis en train le 28-3-41. *M. J...* 38 *ans. Liquide de péricardite exsudative tuberculeuse. Ponction* 1.600 *cm³. Liquide citrin, fibrineux. Malade décédé* 15 *jours plus tard.*

Lipides totaux = 36 mg pour 10 cm³, soit : 3 g 60 0/000.
Cholestérol total dans les lipides : 0 g 80 0/00.
Prises de 10 cm³.

Alcool.....	0	5	10	15	20	25
Peu. mingr. ...	3,5	9,5	18,5	27,5	25	17,5
P. en g 0/000..	0,35	0,95	1,85	2,75	2,5	1,7
p en g 0/000..				0,76	0,69	
I %.	9,5	26,5	51,5	76,5	69,5	48,5
i %				95	86,5	

L = 22,2%

OBSERVATION N° 42

Sang prélevé et mis en train le 14-4-41. *M. S... S....,* 42 *ans. Fièvre typhoïde confirmée bactériologiquement. Hémoculture positive à l'Eberth. Actuellement à la période d'état. Tableau clinique ordinaire avec tuphos très accentué.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g pour 1000
P	55	11
R.	17,5	3,5
p		1,26
r.		0,10

I = 75,8%
i = 92,6%
L = 9,4%
Q = 11,4%
q = 2,8%

OBSERVATION 43

Sang prélevé et mis en train le 19-4-41. *Mlle V...* 21

ans. Ictère catarrhal bénin. Pas d'azotémie. Evolution apyrétique vers la guérison en 20 jours. Pas de complications.

Ether alcoolisé à 12,5 %, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	54,5	10,9
R.	21,5	4,3
p.		1,96
4.		0,16

I = 71,7%
i = 92,4%
L = 14 %
Q = 17,9%
q = 3,7%

OBSERVATION N° 44

Liquide pleural prélevé et mis en train le 26-4-41. Mme B... G... 42 ans. Liquide d'épanchement pleural à formule mécanique avec placards endothéliaux. Rivalta (-). Liquide bouillon sale qui, au bout d'un jour, donne coagulum abondant. Après centrifugation aspect citrin. Néo du sein bilatéral. Décédée 8 jours plus tard.

Lipides totaux = 28 mg pour 10 cm³, soit = 2 g. 80 0/00
Cholestérol total = 0 g. 64 0/00
Prises de 10 cm³.

Alcool. % ...	0	5	7,5	10	12,5	15
P en mg	14	14	19	15	24,5	25
P en g 0/00 ..	1,4	1,4	1,9	1,5	2,45	2,5
p. en gr 0/00..						0,43
I.	50	50	68	53,5	87,5	89
i. . %.....	4,7					67

L = 15,4%.

Alcool%.....	17,5	20	22,5	25	27,5	30
P eh Mg	22,5	20,5	20	17,5	15,5	14
P en gr 0/000.	2,25	2,05	2	1,75	1,55	1,4
p en gr 0/00...						
I %.....	80	73	71,5	62,5	55,5	50
i %						

L = 15,4%.

OBSERVATION N° 45

Sang prélevé et mis en train le 3-5-41. Mlle L... 21 ans. Diphtérie droite avec grosse plaque couvrant l'amygdale droite et la moitié droite du voile du palais. Grosse réaction ganglionnaire. Paralysie du voile du palais 8 jours après.

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	35	7
R.	6,5	1,3

I = 84,3%

OBSERVATION N° 46

Sang prélevé et mis en train le 10-5-41. *Mme V.... 27 ans. Typhoïde au 3e septenaire. Sérodiagnostic positif au 1/50 à l'Eberth. Forme relativement peu grave. Evolution sans complications. A signaler cependant le réveil d'un point de pleurite pendant la convalescence.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	23	4,6
R.	11	2,2
p.....		0,95
r.		0,08

I = 67,6%
i = 92 %
L = 15 %
Q = 20,6%
q = 3,6%

OBSERVATION N° 47

Sang prélevé et mis en train le 15-5-41. *Mlle D.... 20 ans. Rubéole en pleine éruption. Evolution apyrétique. Rien à signaler au point de vue antécédents.*

Ether alocolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	26,5	5,3
R.	9	1,8
p.....		1,41
r.		0,05

I = 74,6%
i = 96,5%
L = 20,5%
Q = 26,6%
q = 2,8%

OBSERVATION N° 48

Sang prélevé et mis en train le 6-10-41. *M. P... P..., 18 ans. Typhoïde à forme très grave à la période d'état. Hémoculture et séro-diagnostic positifs à l'Eberth le même jour. Tuphos très accentué. Décédé le* 27-10-41 *d'hémorragie intestinale.*

Ether alcoolisé à 12,5 %, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	8	1,6
R.	12,5	2,5
p.....		0,14
r.		1,32

I = 39 %
i = 10,6%
L = 32,2%
Q = 8,6%
q = 52,8%

OBSERVATION N° 49

Sang prélevé et mis en train le 10-10-41. *M. O... E... Œdème de famine et insuffisance cardiaque légère. Œdèmes blancs, mous, indolents, apparaissant au moindre effort. Aucun signe urinaire. Ascite importante. Asthénie profonde. Décédé* 15 *jours plus tard.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	11,5	2,3
R.	8	1,6
p.....		0,44
4.....		0,18

I = 58,9%
i = 71 %
L = 15,8%
Q = 19,1%
q = 11,2%

OBSERVATION N° 50

Sang prélevé le 10-10 *et mis en train le* 12-10-41. *Mlle S. C.* 20 *ans. Typhoïde très grave à la période d'état. Hémoculture positive le même jour, mais sérodiagnostic négatif. Tuphos très accentué avec agitation et délire. Cœur : T. A.* 10-6. *Pouls à* 120 *avec rythme embryocardique. Décédée le* 22-10 *de myocardite.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	30	6
R.	10,5	2,10
p.....		0,87
r.		0,15

I = 75,8%
i = 85 %
L = 12,6%
Q = 14,5%
q = 7,1%

OBSERVATION N° 51

Sang prélevé et mis en train le 15-10-41. *M. Z... A...,* 18 *ans.* Typhoïde ; *hémoculture et serodiagnostic positifs*

à l'Eberth le même jour. Forme sérieuse mais semblant devoir évoluer normalement. Cependant le 29-10, *perforation intestinale à bas bruit. Opéré le* 31-10 (*drain dans le cul de sac de Douglas*). *Part mourant chez lui le* 1-11-41.

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	14	2,8
R.	16	3,2
p.....		1,17
4.....		1,26

I = 45 %
i = 48 %
L = 40,5%
Q = 41,7%
q = 39,4%

OBSERVATION N° 52

Sang prélevé et mis en train le 17-10-41. *M. B... A...* 40 *ans. Œdème de famine. Aucun signe urinaire ni cardiaque. Traité ultérieurement par la gélatine.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	17	3,4
R.	14	2,8
p.....		1,92
r.		0,55

I = 54,8%
i = 77,7%
L = 39,8%
Q = 56,5%
q = 19,6%

OBSERVATION N° 53

Liquide d'ascite prélevé et mis en train le 25-10-41. *M. O. E.*, 38 *ans. Ascite due à un œdème de famine. Voir observation N°* 49.

Lipides totaux = 40 mg pour 20 cm³, soit : 2 gr 0/00.
Cholestérol dans les lipides totaux = 0 gr 79%.
Cholestérol total par la méthode de Grigaut = 0 gr 81%.
Prises de 10 cm³.

Alcool %	0	5	7,5	10	12,5	15	17,5
P (mg).	5,5	3,5	2	2,5	5,5	6,0	7
P (g 0/00).	0,55	0,35	0,20	0,25	0,55	0,60	0,70
p (g 0/00).	0,03				0,13		
I %.	27,5	17,5	10	12,5	27,5	30	35
i %.	3,5				16		

L = 40,5%

Alcool.%.....	20	22,5	25	27,5	30	35
P (mg).....	12,5	15,5	13,5	13	11	12,5
P (g 0/00).....	1,25	1,55	1,35	1,30	1,10	1,25
p (g 0/000).....	0,69	0,77				
I %.....	62,5	77,5	67,5	65	55	62,5
i %.....	85	95				

L = 40,5%.

OBSERVATION N° 54

Sang prélevé et mis en train le 5-11-41. *Mme P... L...., 59 ans. Typhoïde. Hémoculture et séro-diagnostic positifs à l'Eberth le même jour. Forme de gravité moyenne. Evolution jusqu'au* 9-11 *où se produit une défervescence en lysis, mais deux jours plus tard, la malade meurt de myocardite.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	18,5	3,7
R.	11,5	2,3
p.....		1,33
r.		0,10

I = 61,6%
i = 93 %
L = 23,8%
Q = 35,9%
q = 4,4%

OBSERVATION N° 55

Sang prélevé et mis en train le 7-11-41. *M. B. M. 34 ans. Œdème de famine. Aucun signe urinaire ou cardiaque. Traité par caséine (inactive) et gélatine. Très amélioré au moment de la prise de sang.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	26	5,2
R.	11	2,2
p.....		2,33
r.		0,15

I = 70,3%
i = 93,9%
L = 33,5%
Q = 44,8%
q = 6,8%

OBSERVATION N° 56

Sang prélevé et mis en train le 12-11-41. *Mlle C... J... 30 ans. Typhoïde chez une ancienne myocardite diphté-*

rique. Hémoculture et séro-diagnostic positifs la veille. Forme grave. Gros signes d'intoxication hépatique. Etat général très atteint. Mort le 20-11-41.

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	22,5	4,5
R.	9	1,8
p		1,07
r.		0,10

I = 71,4%
i = 91,4%
L = 18,5%
Q = 23,7%
q = 5,5%

OBSERVATION N° 57

Sang prélevé et mis en train le 12-11-41. *M. C... 34 ans. Typhoïde. Forme normale. Tuphos très prononcé depuis* 10 *jours. Séro-diagnostic positif au* 1/100. *Depuis évolution normale.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	18	3,6
R.	14,5	2,9
p		1,53
r.		0,60

I = 55,4%
i = 71,8%
L = 32,8%
Q = 42,5%
q = 20,6%

OBSERVATION N° 58

Sang prélevé et mis en train le 17-11-41. *Mlle J... H... 25 ans. Typhoïde. Hémoculture et séro-diagnostic positifs. le même jour. Chez une malade convalescente de diphtérie avec paralysies. Evolution normale sans complications.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	20	4
R.	15	3
p		0,63
r.		0,35

I = 57,1%
i = 64,2%
L = 14 %
Q = 15,7%
q = 11,6%

OBSERVATION N° 59

Liquide d'hydrothorax prélevé et mis en train le 18-11-41. *Mme C... Vve M...* 52 *ans. Liquide d'hydrothorax d'origine cardiaque-Rivalta* (-). *Très nombreuses hématies — rares lymphocytes et polynucléaires. Malade porteuse d'un rétrécissement mitral depuis* 8 *mois et alitée depuis* 3 *mois. Antécédents rhumatismaux depuis l'enfance. T. A.* 10-6.

Lipides totaux : 11 mg pour 10 c, soit : 1 g 10 pour 1000 cm³.
Cholestérol total (dans les lipides totaux) = 0 g 23%.

Prises de 10 cm³.							
Alcool %.....	0	5	10	15	20	25	30
P en mg %...	5,5	2,5	6	8	6	5,5	4
P en g 0/00 ..	0,55	0,25	0,6	0,8	0,6	0,55	0,4
p en g 0/00...	0,03		0,06	0,15	0,13		
I.	50	22,7	54,5	72,7	54,5	50	36,4
i.	13		26,1	65,2	56,5		

L = 20,9%.

OBSERVATION N° 60

Sang prélevé et mis en train le 29-11-41. *Mme F.... D...* 60 *ans. Cancer du foie. Ascite avec splénomegalie. Anémie* (2.400.000 *G. R.*) *avec légère hyper-leucocytose.*

Ether alcoolisé à 12,5%, 48 heures de contact.

	en mg pour 5 cm³	en g p. 1000
P	15	3
R.	19	3,8
p.....		1,09
r.		0,58

I = 44 %
i = 65,3%
L = 24,3%
Q = 36,3%
q = 15,2%

OBSERVATION N° 61

Liquide d'ascite prélevé et mis en train le 5-12-41. *Mme L...,* 41 *ans. Volumineux cancer du foie. Liquide légèrement hémorragique, jaune citron après centrifugation-Rivalta très faiblement* (+). *Réaction presque exclusivement lymphocytaire avec rares polynucléaires. Pas de formes anormales.*

Lipides totaux 47,5 mg sur 20 c ou 2 g 37 par litre.
Cholestérol total = 0 g 52 0/00.

Prises de 10 cm³.						
Alcool %.....	0	5	7,5	10	12,5	15
P en mg	4	3,5	9	9	19	19,5
P en g 0/00 ..	0,4	0,35	0,9	0,9	1,9	1,95
p en g 0/00...	0,04					0,50
I.	16,8	14,7	37,9	37,9	80	82,1
i.	8					96,1

L = 22,3%.

Alcool.%	17,5	20	22,5	25	27,5	30
P en mg	19	15,5	10,5	10	9	6,5
P en g 0/00	1,9	1,55	1,05	1	0,9	0,65
p en g 0/00						
I.	80	65,3	44,2	42,1	37,9	27,4
i.						

L = 22,3%.

OBSERVATION N° 62

Liquide d'ascite prélevé et mis en train le 8-1-42. Mme E... Vel. 73 ans. Cirrhose de Laennec tuberculisée.

Lipides totaux 18 mg pour 20 cc ou 0 g 90 par litre.
Cholestérol total = 0 g 29 0/00 (Grigaut).
Prises de 10 cm³.

Alcool.%	0%	5%	10	12,5	15
P en mg	4	5	5,5	4	5
P en g 0/00	0,4	0,5	0,55	0,4	0,5
p en g 0/00	0,01				
I.	44,4	55,5	61,1	44,4	55,5
i.	3,5				

L = 31,1%.

Alcool.%	17,5	20	22,5	25	30
P en mg	5,5	8	7,5	7	5,5
P en g 0/00	0,55	0,8	0,75	0,7	0,55
p en g 0/00	0,01	0,08			
I.	61,1	88,8	83,3	77,7	61,1
i.	3,5	28			

L = 31,1%.

OBSERVATION N° 63

Liquide d'ascite prélevé le 8-1-42 et mis en train le 12-1-42. Mme F... 49 ans. Volumineux cancer d'origine ovarienne ayant métastasé dans tous les organes abdominaux. Traitée par radiothérapie. Décédée deux mois après.

Lipides totaux 35 mg pour 20 cm³ ou 1 g 75 par litre.
Cholestérol total 0 g 98 par litre (Grigaut).
Prises de 10 cm³.

Alcool %	0%	5%	10%	12%	15%	17,5%
P en mg	4,5	6	8,5	11	12,5	10
P en g 0/00	0,45	0,6	0,85	1,1	1,25	1
p en g 0/00	0,02				0,23	
I %	25,7	34,3	48,6	62,9	71,4	57,1
i.	2%				24%	

M = 13,1 %

Discussion des Résultats

I. — INFLUENCE DU TEMPS DE CONTACT

Nos premières recherches ont porté sur l'influence que pouvait avoir sur l'extraction lipidique la durée du contact entre l'éther alcoolisé et le sérum.

Nous avons fait agir dans plusieurs ampoules à décantation sur le même sérum, de l'éther alcoolisé à la même concentration, respectivement pendant 24, 48 et 72 heures.

L'éther alcoolisé choisi pour cette série d'expériences était à 10% (10 parties d'alcool à 96 c que l'on complète à 100 avec de l'éther ordinaire), taux employé dans les précédentes recherches entreprises au même laboratoire. Nos expériences sur l'influence de la concentration en alcool étant postérieures à celles-ci, il était naturel pour nous d'user de la même concentration employée par nos prédécesseurs.

Le résultat de ces recherches est résumé au tableau I, d'après 8 dosages sur des sangs assez divers.

Tableau I — Influence du temps du contact — Ether alcoolisé à 10%

Observations	Diagnostic	24 heures		48 heures		72 heures	
		I	i	I	i	I	i
N°							
3	Diabète acidosique.....	54,7	92	62,5	92	61	92
4	Hypertension.....	66,6	77,8	64,1	92,2	64,1	95,3
4 *bis*	Même sang que le n° 4. ...	72,2	97,2	74,3	98,8	71,4	98,3
5	Insuffisance cardiorénale..	76	93,4	60	84,3	71	96,9
6	Individu normal	61 4	90 5	61	87,4	61	85,1
7	Paralysie générale.....	81,2	97,8	76,6	98,7	85,7	98,1
8	Sang de placenta.....	72,2	96,4	74,3	97,1	71,4	94,9
9	Sang de placenta.....	69,6	95,3	78,3	97,5	77,3	
	Moyenne.....	69,2	92,5	68,8	93,5	70,3	94,3

Nous voyons que les taux d'extraction sont à peu près semblables pour 24, 48 ou 72 heures. Tout au plus celui du cholestérol semble-t-il légèrement plus élevé au bout de 72 heures.

Il semble donc qu'après 24 heures l'extraction lipidique ait atteint son plafond. Toutefois par mesure de prudence, nous avons adopté pour temps de contact 48 heures, dans toutes les expériences qui ont suivi.

II. — INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN ALCOOL

Nous avons entrepris deux séries d'expériences successives, respectivement résumées dans les tableaux II et III afin de déterminer l'influence de la concentration de l'éther en alcool sur l'extraction lipidique et savoir à quel taux correspondait l'optimum.

Tableau II — Variations de I suivant la teneur en alcool

Observations	Diagnostic	Alcool 5%	10%	15%	20%	25%	30%
13	Hypertension	33	84	87	68		
14	Sang de placenta.	26	76,5	88,2	72,5	45	29,5
15	Hypertension.	27	90	80	80	32	
16	Sang de placenta.	34,5	28,8	34,5	50		
17	Hypertension.	42,8	88,5	90	80		
18	Sang de placenta.		65,8	80,5			
19	Ramollissement cérébral . .	51,5	84,5	76	38,5		
21	Sang de placenta.	61	61,5	82	45,5		
25	Sang de placenta.	48,5	59,4	67,5	43,2		
	Moyenne.	40,5	71	77,3	59,7	38,5	29,5

Tableau N° III — Variations de I suivant la teneur en alcool

Observations	Diagnostic	5%	7,5 %	10%	12,5 %	15%	17,5 %	20%
31	Hypertension.	47	52	80,5	82,5	89	54	49
32	Hypertension.		75,5	88,5	80	74,5		
33	Hernie inguinale. . . .			66	76,2			
36	Hypertension.			47,7	73,9	72,7		
37	Hypert. avec insuffisance cardiaque. .			72	78,3			
	Moyenne. . . .	47	63,7	71	78	78,5	54	49

Dans la première série, entreprise sur 9 sangs différents, nous avons noté un maximum d'extraction pour une concentration alcoolique de 15%.

La quantité de lipides extraits étant sensiblement supérieure à celle que l'on obtient pour une concentration en alcool de 10%, concentration le plus communément utilisée jusqu'ici, nous avons entrepris une seconde série d'essais afin de vérifier ce résultat et afin également d'envisager des concentrations alcooliques plus rapprochées.

La seconde série d'expériences a confirmé la supériorité du taux d'extraction obtenue avec de l'éther alcoolisé à 15% ; par rapport à celui de 10%. Mais elle a aussi montré qu'à 12,5% (c'est-à-dire 1 p. 8) le taux d'extraction était pratiquement équivalent à celui de 15%.

Au point de vue aspect des phases liquides, nous avons noté les faits suivants :

Aux faibles taux d'alcool (5%) la phase sérique reste limpide mais il se produit un coagulum gélatineux très abondant à l'interface. A 10% et 12,5%, l'aspect de la couche sérique est très légèrement opalescent. Il se forme à l'interface un léger précipité. Ce précipité augmente de plus en plus avec la concentration alcoolique, rendant déjà la séparation moins facile à 15%, délicate à 20% et presque impossible à 30% cependant que le trouble de la phase sérique augmente parallèlement. A des concentrations alcooliques plus élevées, il ne se forme plus qu'une seule phase visqueuse et toute observation devient impossible.

Ce sont des considérations d'ordre physique qui nous ont déterminé à choisir, à taux d'extraction égal, la concentration de 12,5% au lieu de celle de 15% pour les expériences ultérieures.

Remarquons en passant que l'allure générale de la courbe de l'extraction est analogue à celle qu'obtenait Machebœuf sur le sérum de cheval avec ses trois phases ascendante, en plateau et descendante.

III. — SUJETS NORMAUX

Nous faisons la convention d'admettre comme individus « normaux » les sujets hospitalisés dans des services de chirurgie dans l'attente d'une opération telle qu'une cure de hernie ou porteurs d'une affection chirurgicale bénigne ou dans les services de médecine pour des raisons plus sociales que médicales. Nous y avons ajouté le sang de

deux sujets faisant partie du personnel médical de l'hôpital. Nous disposons de la sorte de 10 observations résumées dans le tableau suivant :

Tableau IV — Sujets normaux — Ether alcoolisé à 12,5%

Observations	Diagnostic	I	i	L	P+R 0/00	p+r 0/00	Q	q
22	Etat anxieux léger .	88	96,5	20,3	10,2	2,07	22,2	8,8
23	Sujet normal 18 ans.	84,5	97	25,8	5,2	1,3	29,5	5
24	Etudiant, 24 ans. ...	78	96,5	23,7	5,9	1,4	29,3	3,8
26	Fracture de jambe. .	87,5	96,5	24,7	8	1,98	27,4	3
26 *bis*	— rotule...	69,4	94,4	23,5	7,2	1,59	30	4,1
27	Jeune fille, 21 ans. .	72	86,6	21,8	8,2	1,79	29,3	26
28	Fracture de jambe .	89	96,9	23,6	8,5	2,07	26,1	7,5
29	Amputation de membres	76	98,6	28,2	7,5	2,11	36,5	1,6
30	Hernie inguinale....	85	98,3	27,6	6,7	1,76	30,3	3
33	Hernie inguinale....	76,2			6,3			
	Moyenne. ...	80,5	96,8	24,3	7,37	1,90	28,7	4

Nos résultats sont en général les suivants :

L'indice d'extraction lipidique de Machebœuf et Sandor est voisin de 80%. Sur cent parties de lipides totaux, il y en a 80 d'extractibles par l'éther alcoolisé à 12,5% après 48 heures de contact. Si l'on compare ces résultats à ceux obtenus par Mikhail (1940), nous nous trouvons en désaccord assez net, le chiffre donné par Mikhail étant de 64%. Nous pensons pouvoir expliquer une telle différence par la concentration alcoolique employée. En effet, nos chiffres trouvés pour une concentration alcoolique de 10% (voir tableaux II et III) sont assez voisins de ceux donnés par Mikhail qui employait également de l'éther alcoolisé à 10% et ne devait donc pas travailler au maximum d'extraction.

La fraction lipidique soluble dans l'éther alcoolisé est riche en cholestérol (Q est de 28,7%), alors que la fraction lipidique insoluble dans l'éther alcoolisé n'en renferme que 4% (q). Si bien que le rapport du cholestérol éthéro-alcoolo-soluble au cholestérol total ou « i » atteint 96,8%. Ce chiffre, quoique légèrement supérieur à celui de Mikhail, ne s'en éloigne cependant pas beaucoup. Comme l'avait montré Delage, l'insaponifiable (et surtout

le cholestérol) contracterait donc des cénapses protéidiques beaucoup plus labiles que ceux des acides gras. Avec de l'éther alcoolisé à 10%, l'indice d'extraction pour le cholestérol, quoique incomplet, était très près de son optimum, alors que pour les lipides totaux, il en était encore relativement éloigné. Ces considérations suffisent à expliquer la différence entre les deux chiffres pour le rapport Q : 28,7 au lieu de 36,5 (Mikhail).

Nous signalons également pour mémoire le chiffre moyen des lipides totaux (7,37 G.), le chiffre moyen du cholestérol total (1,9 G), ainsi que le rapport L du cholestérol total aux lipides totaux, soit : 24,3%.

En résumé, nous adopterons, d'après ces résultats, 80% comme valeur physiologique du rapport lipidique de Machebœuf et Sandor chez l'homme normal avec des variations de ±10%.

De même « i » serait égal à 96,5% avec des variations de ± 2%.

IV. — CANCER

Nous possédons quatre observations de cancer recueillies chez les vieillards de l'Hôpital Général pour lesquelles il a été procédé à un examen biopsique ou dont la symptomatologie ne laissait place à aucun doute. Elles sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau V — Sérums des cancéreux — Ether alcoolisé à 12,5%

Observations	Diagnostic	I	i	L	P+R 0/00	p+r 0/00	Q	q
38	métastase ganglionnaire	76,5	96,8	19,1	11,5	2,20	24,2	2,6
39	Cancer gastrique. . .	61,9	76,4	13,1	12,6	1,65	16,1	8,1
40	Cancer vésical	78,6	98,1	23,5	8,9	2,09	29,3	2,1
60	Cancer hépatique...	44	65,3	24,3	6,8	1,67	36,3	15,2
	Moyenne. ...	65,2	84,1	20	9,9	1,90	26,5	7

Nous notons une baisse assez notable de l'indice d'extraction des lipides et surtout du cholestérol. Le résultat n'a d'ailleurs pas été constant, puisque sur les quatre cas, deux donnaient des chiffres sensiblement normaux, les

deux autres étant au contraire très diminués. Comme nos chiffres pour ce chapitre ne portaient que sur 4 cas seulement, nous n'en tirerons pas de conclusions absolues bien qu'on aurait pu supposer que les phénomènes de désintégration qui se produisent au niveau de la tumeur soit spontanément, soit sous l'influence des rayons X, auraient pu être capables de modifier la stabilité des complexes lipido-protéidiques.

V. — ŒDÈMES CELLULAIRES

La question des œdèmes tissulaires par carence est actuellement très à l'ordre du jour, du fait des restrictions alimentaires. C'est pourquoi la présence à l'Hôpital de plusieurs sujets atteints d'œdèmes de famine typiques nous a incité à rechercher dans leur sérum la valeur du rapport de Macheboeuf. Voici les résultats obtenus sur les trois malades les plus sérieusement atteints (nos 49, 52, 55). Nous avons ajoutés dans le même tableau, un cas d'œdème par cellulite de symptomatologie très voisine.

Tableau VI — Œdèmes cellulaires — Ether alcoolisé à 12,5%

Observations	Diagnostic	I	i	L	P+R %	p+r %	Q	q
20	Cellulite.....	71,4	94,2	20,5	4,2	0,87	27,3	4,2
49	Œdème de famine ..	58,9	71	15,8	3,9	0,62	19,1	11,2
52	— ..	54,8	77,7	39,8	6,2	2,47	56,5	19,6
55	— ..	70,3	93,9	33,5	7,4	2,48	44,8	6,8
	Moyenne. ...	63,8	84,2	27,4	5,4	1,61	36,9	7,9

On voit que les rapports d'extraction sont assez notablement abaissés, surtout celui du cholestérol. On note un chiffre plutôt faible des lipides totaux et un chiffre normal en moyenne de cholestérol total. La concentration du cholestérol dans les lipides extraits (Q) est assez forte, mais proportionnellement moins augmentée que dans les lipides non extraits (q).

Comment expliquer ces résultats ? On sait, depuis les travaux de Delage (1938) que ce sont surtout les lipides liés aux sérum-albumines qui sont extraits par l'éther alcoolisé dans une proportion très forte alors que ceux liés aux globulines sont presque inextractibles.

Or chez nos quatre malades, des dosages antérieurs avaient montré une baisse globale des protéides sanguins, mais surtout marquée sur la sérine, avec diminution du rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ n° 20 : s = 20,05 ; G = 29. — N° 52 : s = 30 ; G = 44,2. — N° 55 : s = 45,2 ; G = 25,8. Sur 9 autres individus moins gravement atteints, la moyenne des résultats a été : s = 33,5 ; G = 29,1.

Or on sait (Machebœuf) que le rapport lipo-protéidique des sérums-albumines est assez constant pour une espèce donnée. On pourrait donc peut-être concevoir que la proportion d'albumine devenant insuffisante pour retenir la quantité de lipides qui sont normalement fixés, ceux-ci se fixeraient aux globulines, d'où augmentation des liaisons lipides-globulines. Ces dernières cénapses étant particulièrement stables, ainsi s'expliquerait la baisse des différents indices d'extraction. Notons que l'élévation du taux du cholestérol, observé par différents auteurs au cours d'inanition traduirait, d'après S. Valla (1935), une augmentation de la concentration de ce corps dans l'organisme dont il faudrait attribuer la cause à la rétention de cette substance après sa libération par la fonte des tissus.

Remarquons enfin que les résultats les plus nets, c'est-à-dire ceux obtenus avec les sérums 49 et 52 correspondaient également aux cas cliniques les plus accusés.

VI. — TYPHIQUES

Le véritable effondrement du coefficient de Machebœuf observé par Delage chez les animaux atteints de maladie vaccinale (de 67 à 18%), nous a incité à rechercher si dans la clinique humaine il n'existait pas des cas où se manifesteraient des modifications de l'extraction des lipides comparables à celles que nous venons de mentionner. Avec sa température élevée et déprimante, avec ses modifications profondes de l'état général — tantôt hyper-excitabilité avec délire ; tantôt adynamie avec tuphos-causées par la véritable septicémie que constitue le passage du bacille d'Eberth dans le sang, la fièvre typhoïde retint tout naturellement notre attention en premier lieu. Nous avons pensé qu'il serait peut-être possible d'y mettre en évidence des troubles d'extraction lipidique, aussi nous avons orienté nos recherches dans ce sens et pratiqué 9 séries de dosages qui sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau VII — Sérums typhiques — Ether alcoolisé à 12,5%

Observations	Diagnostic	I	i	L	P+R %	p+r %	Q	q
N°								
42	Forme ordinaire....	75,8	92,6	9,4	14,5	1,36	11,4	2,8
46	Forme relativement bégnine.....	67,6	92	15	6,8	1,03	20,6	3,6
48	Forme très grave décès	39	10,6	32,2	4,1	1,46	8,6	52,6
50	Forme très grave décès	75,8	85	12,6	8,1	1,02	14,5	7,1
51	Forme très grave décès	45	48	40,5	6	2,43	41,7	39,4
54	Forme ordinaire mais décès	61,6	93	23,8	6	1,43	35,9	4,4
56	Forme grave décès. .	71,4	91,4	18,5	6,3	1,17	23,7	5,5
57	Forme normale	55,4	71,8	32,8	6,5	2,13	42,4	20,6
58	—	57,1	64,2	14	7	0,98	15,7	11,6
	Moyenne. ...	60,9	72	22,1	7 ,2	1,44	23,8	16,4

En règle générale, les faits ont répondu à notre attente. On peut noter en effet en moyenne une baisse très notable des indices I et i alors que les quantiés totales de cholestérol et de lipides restent dans les limites normales.

Mais sur certains sérums, ainsi les nos 48 et 51, la baisse des indices d'extraction a été très accusée, surtout pour le cholestérol, à tel point que pour cette dernière substance on puisse parler d'un véritable effondrement pour le sérum 48. Nous avons obtenu ici des chiffres atteignant ceux obtenus par Delage.

Par contre, il est juste de faire remarquer que nous avons eu deux cas aberrants représentés par les sérums 50 et 56 qui ont fourni des résultats ne correspondant pas à leur gravité clinique et que nous sommes obligés de laisser sans explication.

Remarquons enfin un détail important. C'est l'augmentation de valeur du quotient $q\ (\frac{r}{R})$ qui tend à devenir égal à Q et même à le dépasser (n° 48). Cette variation est très sensible et mérite d'être signalée. Cela signifierait que le cholestérol a contracté avec les protides des liaisons beaucoup plus stables que les autres lipides et que ses variations d'extractibilité sont, toutes choses égales d'ailleurs, infiniment plus sensibles que celles des lipides en général.

VII. — NÉPHROSE LIPOIDIQUE

Nous avons eu l'occasion de calculer le coefficient d'extraction lipidique de MACHEBŒUF sur deux sérums de néphrose lipoïdique de symptomatologie indiscutable et confirmée par les examens de laboratoire.

Tableau VIII

Observations	I	i	L	P+R %	p+r %	Q	q
N°							
11	79,4	95,5	22,1	22,7	5,02	26,6	4,5
12	81,5	.	21	10,8	2,28		

L'examen des chiffres du tableau ne nous montre aucune modification notable du rapport de MACHEBŒUF, mais pour l'un des deux cas une énorme augmentation globale des lipides en général et du cholestérol en particulier, alors que dans la deuxième observation tous les chiffres trouvés sont sensiblement normaux. Les deux fois, le sérum avait perdu son aspect citrin habituel et avait pris un aspect opalescent pour le sérum N° 12 et franchement lactescent pour le N° 11. Il aurait certainement été très intéressant de faire une extraction par l'éther seul et voir s'il y avait une augmentation de l'extraction lipidique, ainsi que le signalaient MACHEBŒUF et WAHL en 1931 (jusqu'à 87% au lieu de 35%, chiffre d'un sérum normal). Nous regrettons que la faible quantité de sérum dont nous disposions ne nous ait pas permis de le faire.

Citons à ce propos, les chiffres trouvés par MACHEBŒUF et WAHL en 1931, au cours de leur étude sur divers sérums de néphrose lipoïdique.

Sérums N°	Protides totaux	Globulines	Sérines	Rapport S/G	Lipides totaux	Choles.	L
1	38,5	16,5	22	1,33	25,95		
2	60,5	33,6	26,8	0,79	15,03	1,97	13,1
3	33,6	23	10,6	0,46	12,85	2,62	20,4
5	76,3	69	8,25	0,12	9,22	1,80	19,5

Nous voyons que ces chiffres sont assez analogues aux nôtres (rappelons que pour notre sérum N° 11, un dosage antérieur avait donné globuline = 27,45 -sérine = 10,25).

Le rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{lipides totaux}}$ soit L que nous avons calculé pour les expériences de Machebœuf et pour les nôtres, donne les résultats voisins dans les deux cas, et comparables aux chiffres trouvés pour le sérum soit 24,2%. Tous ces chiffres appuient la théorie de Machebœuf au sujet de la néphrose lipoïdique. Nous rappellerons pour mémoire que pour cet auteur la néphrose lipoïdique peut être considérée comme un trouble rénal provoquant la perte par l'urine de très importantes quantités de protéides et tout particulièrement d'albumine. L'hyperlipémie n'est qu'un phénomène secondaire de défense de l'organisme contre la baisse de teneur du plasma en protéides ; les lipides sont en effet capables d'agir fortement sur les équilibres de Donnan qui contribuent à l'équilibre dynamique de l'eau et des sels entre le plasma et les tissus.

Enfin, signalons que dans un travail encore plus récent (1941), Machebœuf et Tayeau, au cours d'expériences complexes sur lesquelles nous ne pouvons insister ici, mais indépendantes du rapport lipidique, arrivent à la conclusion que protéides et lipides sont plus intimement liés dans les sérums de néphrosiques que dans les sérums d'individus normaux.

VIII. — SÉRUMS DIVERS

Dans le tableau IX nous avons réuni trois observations intéressantes peut-être en elles-mêmes, mais se présentant isolément de telle sorte qu'aucune conclusion générale ne peut en être tirée.

Tableau IX — Sérums divers — Ether alcoolisé à 12,5%

Observations	Diagnostic	I	i	L	P+R %	p+r %	Q	q
N°								
43	Ictère catar. bénin	71,7	92,4	14	15,2	2,12	17,9	3,7
45	Diphtérie forte...	84,3			8,3			
47	Rubéole.....	75,6	96,5	20,5	7,1	1,46	26,6	2,8

Dans un cas d'ictère catarrhal bénin (observation 43) les rapports sont légèrement diminués, quoique dans la

limite des écarts normaux. La quantité globale de lipides et de cholestérol est augmentée, ainsi qu'il est de règle dans les ictères.

Une diphtérie grave n'a pas altéré l'indice d'extraction lipidique. Enfin, les dosages d'un sérum de rubéoleux n'ont montré que des chiffres normaux, résultat qui pouvait être prévu « à priori », la rubéole n'atteignant que peu ou pas l'état général.

IX. — LIQUIDES D'ÉPANCHEMENT

Nous avons réuni 7 observations de liquides d'épanchement sur lesquels nous nous sommes livrés à des extractions comparées suivant la concentration de l'éther extractif en alcool. Les résultats assez divers ont été réunis en un même tableau.

Observations	Diagnostic	Alcool %						
		0	5	7,5	10	12,5	15	17,5
N°								
41	Péri. tubercul ...	9,5	26,5		51,5		76,5	
44	Liqu. pleur. néo du sein	50	50	68	53,5	87,5	89	80
53	As. (oé. de fam.) .	27,5	17,5	10	12,5	27,5	30	35
59	Hyd. cardiaque.. ,	50	22,7		54,5		72,7	
61	Asc. néo-foie.....	16,8	14,7	37,9	37,9	80	82,1	80,2
62	Asc. Cirrhose....	44,4	55,5		61,1	44,4	55,5	61,1
63	Asc. néo ovaire..	25,7	34,3		48,6	62,9	71,4	57,1
	Moyenne. .	32	31,6	38,6	45,6	60,5	68,2	62,6

Observations	Diagnostic	Alcool %					
		20	22,5	25	27,5	30	L
N°							
41	Péri. tubercul....	69,5		48,5			22,2
44	Liqu. pleur. néo du sein	73	71,5	62,5	55	50	15,4
53	As. (oé. de fam.) .	62	77,5	67,5	65	55	40,5
59	Hyd. cardiaque..	54,5		50		36,4	20,9
61	Asc. néo-foie.....	65,3	44,2	42,1	37,9	27,4	22,3
62	Asc. Cirrhose....	88,8	83,3	77,7		61,1	31,1
63	Asc. néo ovaire..						13 1,
	Moyenne. .	68,8	69	58	52,8	46,2	

Nous remarquons d'abord une richesse totale en lipides ou en cholestérol notablement inférieure à celle du sérum. Les chiffres varient de 0,90 à 3g,60 par litre pour les lipides totaux et de 0,23 à 0g,98 pour le cholestérol, les deux courbes représentant les deux différents taux n'étant pas absolument parallèles.

Cette pauvreté du liquide en graisses se trouve surtout dans les transudats (hydrothorax, ascite par cirrhose) ou par insuffisance protidique (œdème de famine). Au contraire on trouve une richesse lipidique relative dans les exsudats.

Le taux du cholestérol dans les lipides totaux est assez variable (de 13 à 40%) tout en restant du même ordre que dans le sérum sanguin.

En ce qui concerne l'indice d'extraction lipidique, il est aussi comparable à celui du sérum sanguin, variant de 71,5% à 89%. Les chiffres trouvés pour le cholestérol sont, au contraire, très inconstants.

L'optimum d'extraction se trouve comme pour le sérum, pour une teneur en alcool de 15% sauf pour deux cas où il s'est trouvé respectivement pour des teneurs en alcool de 20 et 22,5%, ces cas correspondant à deux liquides particulièrement peu riches en lipides.

Il semblerait donc que les liquides d'épanchement se comportent sensiblement de ce point de vue comme des sérums dilués.

Ces chiffres sont à ajouter à la liste déjà longue fournie par les biochimistes sur la composition des différents liquides de l'organisme et en particulier à ceux fournis par Machebœuf et Fethke et que nous allons rappeler ici:

	Lip. tot.	Chol. tot.	Rap. L
Cancer de l'ovaire ayant donné { ascite à cristaux.	2,70	0,96	35,5
Cancer de l'ovaire ayant donné { pleurésie s.f.	1,54	0,44	28,5
Anasarque avec { pleurésie	1,76	0,37	21
Anasarque avec { ascite	1,98	0,42	21,2
Cirrhose alcoolique-ascite	1,86	0,33	17,7
Cirrhose alcoolique simple-ascite	1,81	0,28	15,4
Maladie mitrale-cirrhose alcoolique-ascite	1,80	0,41	22,7
Pleurésie sérofibrineuse	2,29	0,60	26,2

Ces chiffres sont du même ordre que les nôtres. En particulier dans l'une et l'autre série de dosages, on ne

remarque pas de modifications du rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{lipides}}$ soit : L -suivant la nature (exsudat ou transudat) de l'épanchement. Ce rapport s'il est assez variable d'un sujet à l'autre reste tout de même dans les limites de variations du même rapport dans le sérum sanguin. Les auteurs n'ont trouvé aucune différence qualitative nette entre les exsudats et les transudats et inversement. Il semble qu'il n'existe entre les deux qu'une différence de dilution qu'on peut expliquer ainsi : (Machebœuf).

Les séreuses, en dehors de toute suppuration aigue, semblent réagir toujours de la même manière contre les infections ou contre l'action mécanique des liquides extravasés : elles sécrètent un liquide contenant des lipides et des protéides dans des rapports qualitatifs à peu près constante mais dans les deux cas où il n'existe dans la cavité séreuse un liquide extravasé par transudation, ce liquide dilue le liquide exsudé par la séreuse.

Enfin, dans le cas où il y a précipitation d'une certaine quantité de lipides (notamment le cholestérol dans l'ascite à cristaux) du liquide d'épanchement, on devrait, d'après Machebœuf, invoquer moins un excès de la teneur en lipides du liquide, ni même une quantité insuffisante de protéides capables de maintenir en suspension les lipides grâce à leur rôle de colloïdes protecteurs, qu'une modification des liaisons protéo-lipidiques qui sont dans ce cas, soit moins solides, soit détruites par une action secondaire quelconque. Cette destruction des cénapses expliquerait la précipitation de certains lipides insolubles et leur dépôt à l'état de cristaux.

Résumé et Conclusions

Des observations, dont quelques unes très simples et très anciennes, ont montré depuis assez longtemps que les lipides cellulaires se trouvent au sein des tissus dans un état physico-chimique particulier.

Comment expliquer, en effet, qu'il existe des graisses dissoutes dans des liquides aqueux limpides tels que le sérum sanguin, que les lipides cellulaires soient masqués à la plupart des réactifs histochimiques qui devraient les déceler, que les lipides cellulaires ne peuvent pas être extraits des tissus par simple lavage à l'éther.

Aussi, les auteurs ont-ils proposé toute une série d'hypothèses susceptibles d'expliquer de tels phénomènes.

Parmi ces hypothèses l'une des plus répandues et des plus vraisemblables est celle qui admet l'existence de complexes lipoprotéidiques au sein du protoplasme.

Bien des auteurs ont même cru avoir isolé tel ou tel de ces complexes (lécithalbumines de Hoppe-Seyler et de Liebermann, éthéroprotéides de Troensegaard et Kondahl, cénapses de Machebœuf). Certains de ces composés (lécithalbumines) n'ont eu qu'une existence éphémère. Les derniers découverts semblent résister davantage à la critique. S'appuyant sur des expériences de Hardy et Gardiner, Machebœuf et ses collaborateurs ont, de plus, étudié en détail le phénomène suivant lequel une grande partie des lipides du sérum deviennent extractibles en présence d'éther alcoolisé et tirent de leurs résultats une hypothèse nouvelle qui leur permet d'expliquer à leur tour, l'inextractibilité des mêmes lipides par l'éther seul.

C'est dans un esprit assez différent qu'ont été entreprises nos recherches. Nous sommes parti de l'indice lipidique bien mis au point chez l'animal par Machebœuf et Sandor (rapport des lipides éthéroalcoolosolubles aux lipides totaux) et, considérant ce rapport comme une entité déjà définie, nous avons cherché ses différentes

valeurs chez l'homme à l'état normal et dans divers états pathologiques.

D'après nos résultats, nous admettrons que sur un sérum *d'individu normal*, le maximum d'extraction pour l'ensemble des lipides, dans les conditions que nous avons précédemment décrites :

1° Est atteint dès la 48eheure de contact,

2° Exige une teneur de la solution extractive en alcool voisine de 12,5%,

3° Correspond à une valeur de 80% avec des oscillations physiologiques de ± 13%.

En ce qui concerne le cholestérol seul, le pourcentage d'extraction s'élève à 96,5% avec des variations physiologiques de ± 2,5%.

Ces indices lipidiques, nous les avons encore étudiés chez des cancéreux (4 cas), des œdématiés (4 cas), des typhiques (9 cas) où nous les avons trouvés diminués d'environ 20% en moyenne ; chez des individus atteints de néphrose lipoïdique (2 cas) où nous les avons trouvés sensiblement normaux enfin dans quelques sérums divers et quelques liquides d'épanchement.

Dans aucun cas, nous n'avons trouvé d'effondrement des rapports analogues à celui décrit par Delage chez la génisse au cours de la maladie vaccinale où il a vu le rapport lipidique passer de 67 à 18%, par exemple. Si nous comparons nos résultats avec ceux obtenus par R. Mikhail, qui a été le seul avant nous à s'occuper des applications possibles du rapport lipidique à la clinique humaine, nous constatons également dans une série de cas très variés (suppurations, tuberculose pulmonaire, cancer) des chiffres relativement peu éloignés (± 10 ou 15%) de ceux donnés comme normaux.

La question reste donc encore pendante de savoir s'il existe vraiment chez l'homme des affections au cours desquelles on assiste à l'effondrement du rapport (comme on peut le voir d'après Delage chez l'animal), ou si ce rapport présente au contraire une valeur presque toujours constante, indépendante en général de la nature de l'affection et de son intensité.

Bibliographie

1 Ambard et Deviller. — *C.R. soc. Biol.*, 1935, 118, p. 674.
2 Ambronn (H.). — *Kolloid Zeitschrift*, 1911, 9, p. 147 et 1917, 20, p. 173.
3 Bancroft. — *Jour. of. Physical Chem.*, 1913, 17, p. 501 et 1915, 19, p. 513.
4 Bang (I.). — *Ergebnisse der Physiol.*, 1907, 6, p. 131 et 1909, 8, p. 463.
5 Beauverie. — *C.R. Soc. Biol.*, 1928, 98, p. 1311.
6 Biedermann (W.). — *Arch. fur die Gesante Physiol.*, 1919, 174, p. 358 et 1924, 202, p. 223.
Biedermann (W.). — *Pfl. Archiv.*, 1924, 202, p. 223.
7 Bloor (W.R.). — *Journal of Biological chemistry*, 1914, 17, p. 377, 1915, 22, p. 133 et 1915, 24, p. 227.
8 Bourgnel (H.). — *Bull. Soc. Chim.*, 1932, 51, p. 253.
9 Brinkmann (R.) et von Dam (E.). — *Biochemische Ztschr.*, 1920, 108, p. 35.
10 Chick (H.). — *The Biochem. journal*, 1914, 8, p. 404.
11 Ciacco. — *Bull. della Soc. di Biol. Sperim.*, 1926, 1, p. 144.
12 Clowes. — *Kolloid Zeitschrift.*, 1914, 15, p. 123.
13 Conant (J.-B.). — *Journal of. Biol. chem.*, 1923, 57, p. 401.
14 Conant et Fieser. — *Journal of. Biol. chem.*, 1925, 62, p. 595.
15 Cotton et Mouton. — Les ultramicroscopes et les objets ultramicroscopiques. Masson, éditeur, Paris, 1906.
16 Czapeck (F.). — *Ber. bot. Ges.*, 1919, 37, p. 207.
17 Danilevky. — *Zeitschrift. f. physiol. chem.*, 1872, 7, p. 124.
18 Dastugue (G.) et Takla (E.) — *C.R. Soc. Phys. Biol.*, 1941, 45, p. 40.
19 Deckwitz (R.). — *Ergebnisse der Physiol.*, 1931, 32, p. 821.
20 Delage (B.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, 17, p. 927-938 ; 1936, 7-8, p. 1304 ; 1936, 11, p. 1600 et 1603 ; 1937, 9-10, p. 1407 ; 1938, 7-8, p. 892.
21 Dodel (R.), Dastugue (G.), Takla (E.) et Mathé (A.). — *C.R. Soc. Phys. Biol.*, 1941, 45, p. 1.
22 Donan. — *Zeitschr. f. Physiol. chem.*, 1899, 31, p. 42.
23 Donan et Potts. — *Kolloid Zeitschr.*, 1910, 7, p. 208.
24 Donan. — *Zeitschr. f. Electrochem.*, 1911, 17, p. 572.
25 Dormayer. — *Pflugers archiv.*, 1896, 65, p. 90.
26 El. Massarani. — Contribution expériementale à l'étude du rapportt lipidique de Machebœuf et Sandor chez l'animal. *Thèse Doc. Pharmacie*, Strasbourg, 1940.
27 Erlandsen. — *Zeitschr. f. Physiol. chem.*, 1907, 51, p. 71.
28 Faure-Fremiet. — *Arch. Anatomie Microsc.*, 1910, 11, p. 457.
29 Feinschmidt (J.). — *Biochem. Ztschr.*, 1912, 38, p. 244.
30 Finkel (Ph.), Dreyer (H.D.) et Hildebrant (J.H.). — *Journal Amer. chem., soc.*, 1923, 45, p. 2780.
31 Fishberg (E.H.). — *Journ. of. Biol. chem.*, 1929, 81, p. 205.

32 Fisher et Wrede. — *Berl. Sitzungsber.*, 1904, p. 15.
33 Garner (J.A.) et Gaindsborough (H.). — *The biochemical journ.*, 1927, 21, p. 130.
34 Gerngross (P.) et Katz (J.B.). — *Kolloidztschr.*, 1929, 39, p. 181.
35 Gerngross (O.). — *Ber. d.d. chem. Ges.*, 1930, 63, p. 1603.
36 Gerngross (O.), Hermann (K.) et Abitz (W.). — *Biochem. Ztschr.*, 1930, 228, p. 409.
37 Goret (P.) et Sandor (G.). — *Bull. Acad. Veter.*, 1934, 7, p. 383.
38 Goret (P.), Sandor (G.) et Domercq (J.). — *Bull. Acad. Vétér.*, 1937, 7, p. 10.
39 Govaerts (P.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1923, 89, p. 678 et 1925, 93, p. 441.
40 Grafe (V.) et Horvath (V.). — *Biochemische Ztschr.*, 1925, 159, p. 449.
41 Grafe (V.) et Magistris (H.). — *Biochemische Ztschr.*, 1925, 162, p. 336 et 1925, 176, p. 266.
42 Grafe (V.). — *Die Naturwissenschaften*, 1927, 16, p. 513.
43 Grigaut (A.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1911, 70, p. 513 et 1912, 72, p. 912.
Grigaut (A.). — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1925, 1, p. 197.
44 Hammersten (O.). — *Ergbnisse der physiol.*, 1902, 1, p. 330.
45 Handowsky et Wagner. — *Biochemische Ztschr.*, 1911, 31, p. 32.
46 Handowsky, Lohmann et Bosse. — *Arciv. f. d. gas. physiol.*, 1925, 210, p. 63.
Handowsky, Lohmann et Bosse. — *Pflugers Arch.*, 1925, 210, p. 63.
47 Hausteen-Cranner (B.). — *Ber. d. dentschen bott. Ges.*, 1919, 37, p. 380.
48 Hardy (W.B.). — *Journ. of. physiol.*, 1905, 33, p. 251.
49 Hardy (W.B.) et Gardiner (S.). — *Journal of. physiol.*, 1910, 40, p. 68.
50 Hardy (W.B.). — *Proc. Roy. Soc.* London, 1911, 1912, 86, p. 634.
51 Hardy et Gardiner. — *The Biochemical journ.*, 1927, 21, p. 130.
52 Harkins et Humpherez. *Journ. Amer. chem. Soc.*, 1916, 38, p. 242.
53 Harkins (W.D.), Brown (F.E.) et Davies (E.C.H.). — *Journ. Amer. Chem. soc.*, 1917, 39, p. 354.
54 Harkins (W.D.), Davies (E.C.H.) et Clark (C.L.). — *Journ. Amer. chem. soc.*, 1917, 39, p. 541.
55 Hartley. — *Brit. journ., exper. Pathol.*, 1915, 6, p. 180.
56 Haslam (H.C.). — *The Biochemical Journ.*, 1913, 7, p. 492.
57 Hattori (K.). — *Biochem. Ztschr.*, 1921, 119, p. 45.
58 Haurowitz (F.) et Waelsch (H.). — *Ztschr., f. Physiol. chem.*, 1929, 182, p. 82.
59 Herzog (P.O.) et Janke (W.). — *Ber. d.d. chem. ges.*, 1920, 53, p. 2162.
60 Herzog (P.O.). — *Ber. d.d. chem. ges.*, 1925, 58, p. 2228 et 1926, 59, p. 2487.
61 Hoppe-Seyler. — *Med, chem. Untersuchungen.* Berlin, 1866.
62 Javillier (M.), Allaire et Rousseau. — *Bull. soc. biol.*, 1927, 9, p. 778.
64 Johansen. — *Journ. of. biol. chem.*, 1930, 88, p. 669.
64 Joung (E.G.). — *Proc. Roy. Soc.*, 1922, 93, p. 15.
65 Kantsky (H.). — *Z.F. Anorg. chem.*, 1925, 147, p. 81.
66 Kiesel (A.). — *Die chemie des protoplasmes.* Borntraeger, édit., Berlin, 1930.
67 Koch (W.). — *Ztschr. f. physiol. chem.*, 1903, 37, p. 181.
68 Kumagawa et Suto. — *Biochem. Ztschr.*, 1908, 8, p. 212.
68 Landsteiner (K.) et Lampl (H.). — *Biochem. Ztschr.*, 1918, 86, p. 343.
70 Langmuir (I.). — *Journ. Amer. chem. soc.*, 1916, 38, p. 2221 et 1917, 39, p. 1848.

71 Lecomte du Nouy. — Equilibre superficiel des solutions colloïdales. Masson, édit., Paris, 1929.
72 Lemeland (P.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1921, 3, p. 134- 1922, 4, p. 300 et 1923, 5, p. 110.
73 Lepeschkin (W.W.). — *Biochem. Ztschr.*, 1926, 171, p. 126.
Lepeschkin (W.W.). — *Arch. f. exper. Zellforschung*, 1927, 4, p. 212.
74 Lewis. — *Journ. Amer. chem. soc.*, 1913, 35, p. 1448 et 762, p. 1916.
75 Liebermann. — *Archiv. f. die ges. Physiol.*, 1891, 50, p. 25 et 55, et 1893, 54, p. 573.
76 Loeb (J.). — *The dynamion of. living matter*, Mac Millan, édit., New-York, 1906.
Loeb (J.). — Les protéides. Alcan, édit., Paris, 1924.
Loeb (J.). — La théorie des phénomènes colloïdaux. Alcan, édit., Paris, 1925.
77 Long (J.H.) et Gephart (F.). — *Amer. Chem. Soc.*, 1908, 30, p. 881 et 1312.
78 Lumière (A.). — *Revue générale des colloides*, 1925, 3, p. 8.
79 Machebœuf (M.A.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1929, 11, p. 270 et 485.
80 Machebœuf (M.A.) et Wahl (R.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1931, 13, p. 486-504-511-736 et 745.
Machebœuf (M.A.) et Wahl (R.). — *C.R. Acad. Sc.*, 1931, 192, p. 1059.
81 Machebœuf (M.A.), Wahl (R.) et Sandor (G.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1931, 13, p. 504.
82 Machebœuf (M.A.) et Sandor (G.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1931, 13, p. 736 et 745.
Machebœuf (M.A.) et Sandor (G.). — *C.R. Acad. Sc.*, 1932, 194, p. 1102.
83 Machebœuf (M.A.) et Fethke (M.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1932, 14, p. 507.
84 Machebœuf (M.A.) et Sandor (G.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1932, 14, p. 1168.
85 Machebœuf (M.A.), Lévy (G.) et Faure (M.). — *C.R. Acad. Sc.*, 1935, 200, p. 1547.
86 Machebœuf (M.A.). — Etat des lipides dans la matière vivante. Les cénapses et leur importance biologique. Hermann, édit., Paris, 1936.
87 Machebœuf (M.A.) et Mme Januskiewicz. —*B ull. Soc. Chim. Biol.*, 1937, 19, p. 694.
88 Machebœuf (M.A.) et Tayeau (F.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1938, 129, p. 1181 et 1184.
Machebœuf (M.A.) et Tayeau (F.). — *C.R. Acad. Sc.*, 1938, 206, p. 860.
89 Machebœuf (M.A.) et Dizerbo (L.). — *C.R. Soc. Bio.*, 1939, 132, p. 268.
90 Machebœuf (M.A.) et Duboy (J.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1939, 132, p. 272.
91 *bis* Machebœuf (M.A.) et Tayeau (F.). — *Bull. Soc. de Chim. Biol.* 1941, 23, p. 196.
91 Machebœuf (M.A.) et Perrimond Trochet (R.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1939, 132, p. 585.
92 Marcus (E.). — *Ztschr. f. Physiol. chem.*, 1899, 28, p. 559.
93 Mayer (A.) et Terroine (F.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1907, 63, p. 317.
94 Mayer, Schoeffer et Terroine. — *C.R. Soc. Biol.*, 1908, 64, p. 356.
95 Mayer (A.) et Schoeffer (G.). — *Jour. physiol. pathol. géné.*, 1914, 15, p. 1 et 23.
96 Meyer (K.H.). — *Biochem. Ztschr.*, 1929, 1, p. 208, p. 214 et 253.
97 Mikhail (R.G.). — Contribution expérimentale à l'étude du rapport lipidique de Machebœuf et Sandor chez l'homme Thèse doctorat. Pharmacie, Strasvourg, 1940.

98 Miescher. — *Mediz. chem. Untersuch. Labor. Angew. chemie zu Tubigen*, 1871, 4, p. 441.
99 Moll (L.). — *Hofm. Beitr.*, 1904, 4, p. 563.
100 Moore (F.C.). — *Médical chron.*, 1908, p. 204.
101 Noll (A.). — *Arch. f. Anat. physiol. Abt.*, 1913, p. 35.
102 Ohlson (B.) et Rundquist (C.). — *Biochemische Ztschr.*, 1932, 247, p. 249.
103 Ostwald (W.). — *Kolloidztschr.*, 1910, 6, p. 103.
104 Parat (A.). — *Archives d'anatomie microscopique*, 1928, 24, p. 73.
105 Parhon (C.I.) et Werner (G.). — *Bull. Soc. Chm. Biol.*, 1938, 20, p. 1182.
106 Partington (J.). — *Chem. Soc.*, 1911, 99, p. 313.
107 Porges et Spiro. — *Beitr. z. Chem. physiol. u. Pathol.*, 1903, 3, p. 277.
108 Porges et Neubauer. — *Biochem. Ztschr.*, 1908, 7, p. 152.
109 Procter (H.R.) et Wilson (J.A.). — *Journal of. chemical Soc.*, 1916, 109, p. 315.
110. Rabinowitch (A.) et Kargin. — *Ztschr. f. Physik. Chemie*, 1928, 133, p. 202.
111 Roubeau (M^lle). — *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, Toulouse, 1940.
112 Sandor (G.). — Contribution au problème des protéides. *Thèse Doct. ès-Sciences*, Paris, 1933.
113 Schmidt. — *Die Naturwissenschaften*, 1928, 16, p. 900.
114 Schuster (C.). — *Ztschr. Physik. chem.*, 1931, 14, p. 249.
115 Seifritz .— *Amer. Journ. Physiol.*, 1923, 66, p. 124.
116 Sidgwick (N.V.). — *Electromic theory of valency*. Oxford, 1927.
117 Soerensen (S.P.L.). — *C.R. Laboratoire de Carlsberg*, 1925, vol. 16, n° 8 et vol. 18, n° 5, 1930.
118 Spranger (W.). — *Biochemische Ztschr.*, 1931, 218, p. 341.
119. Stiasny. — *Sciences*, 1923, 57, p. 483.
120 Svedberg et Spoergen (B.). — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1930, 52, p. 2855.
121 Szymonovicz. — *Lehbuch der histologie und der Microskopischen Anatomie*, Leipzig, 1924.
122 Takla (E.). — Contribution à l'étude de l'extractibilité des lipides de la matière vivante. *Thèse Doct. Pharmacie*, Strasbourg, 1941.
123 Tayeau (F.). — *Thèse Doct. ès-Sciences*, Bordeaux, 1939.
Tayeau (F.). — *C.R. Soc Biol.*, 1939, 130, p. 1027 et 1029.
124 Theorell et Hugo. — *Biochemische Ztschr.*, 1926, 175, p. 297.
125 Thomas. — *Journ. of. Biol. Chem.*, 1913, 23, p. 359.
126 Troensgaard et Kondahl. — *Ztschr. f. Physiol. Chemie*, 1926, 153, p. 93 et 111.
Troensgaard et Kondahl. — *Hoppe-Seyler Ztschr. fur ges. Phys. Chem.*, 1926, 153, p. 3.
127 Valette et Cavier. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1938, 20, p. 1256.
128 Valla (S.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1937, 17, p. 1715.
129 Walter (H.). — *Pflugers Arch. f. die gesante Physiol.*, 1920, 181, p. 271.
130 Werner (A.). — *Neuere Anschauungen anf dem Gebiete der anorganischem chemie*. Braunschweig, 1909.
131 Westgren (A.) et Reistoetter (J.). — *Ztschr. f. Physik. Chemie*, 1918, 92, p. 750.
132 White (C.P.). — *Journal of Physiol.*, 1908, 38.
133 Willstaetter (R.). — *Ber. Chem. ges.*, 1922, 55, p. 3601 et 3263.
134 Willstaetter (R.) et Rohdewald (M.). — *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 1934, 225, p. 110.
135 Young (E.O.). — *Proc. Roy. Soc.*, London, 1922, 15, p. 93.
136 Zsigmondy (R.). — *Kolloidchemie*, 1925, 1, p. 194.

Lu la thèse
et approuvé les conclusions.

Le Président :

J. CASTAIGNE.

VU ET APPROUVÉ :

Clermont-Ferrand, le 15 mai 1942.

Vu : *Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg* :

André FORSTER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Clermont-Ferrand, le 15 mai 1942.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

A. DANJON.

Imprimerie Nouvelle L. JULÈS, 14, place Chapelle-de-Jaude
Clermont-Ferrand